UNIVERSITÉ DE TOULOUSE

FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

ANNÉE 1960 N° 77

Contribution à l'Etude de l'Apport des Dosages Hormonaux dans les Interruptions Prématurées de la Grossesse

THÈSE

POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

Présentée et soutenue publiquement en Octobre 1960

PAR

ANNE-MARIE TUBERY-CLAUSTRES

Ancienne Externe des Hôpitaux

Membres du Jury

MM.	GUILHEM	Président
	GADRAT	
	PONTONNIER	Assesseurs
	DOUSTE-BLAZY	
	SALVADOR	Suppléant

IMPRIMERIE SOUBIRON

9, Rue de la Poste

TOULOUSE

UNIVERSITE DE TOULOUSE

FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE

TABLEAU DU PERSONNEL

DOYEN : Monsieur LAZORTHES
ASSESSEUR : Monsieur BRUSTIER

DOYENS HONORAIRES : Messieurs GORSE, CALVET, LEFEBVRE

PROFESSEURS HONORAIRES : Messieurs VALLOIS, CLERMONT, DUCUING, RIBAUT, NANTA, TAPIE.

SECTION MEDECINE

PROFESSEURS

	MM.
Clinique médicale	MERIEL
Clinique médicale	GADRAT
Clinique chirurgicale et gynécologie	FABRE P.
Clinique chirurgicale et du cancer	GRIMOUD
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	VIRENQUE
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	BAZEX
Clinique des maladies de la tuberculose et pathologie interne	MOREL
Clinique des maladies des voies urinaires	N....
Clinique médicale infantile et puériculture	SOREL
Clinique de neurologie et psychiâtrie	RISER
Clinique obstétricale	GUILHEM
Clinique odonto-stomatologique	CADENAT E.
Clinique ophtalmologique	CALMETTES
Clinique ORL et de chirurgie maxillo-faciale	CALVET
Clinique traumatologique des membres	RIEUNAU
Accouchement et obstétricie sociale	PONTONNIER
Anatomie	LAZORTHES
Anatomie appliquée	POULHES
Anatomie pathologique	FABRE J.
Bactériologie, hygiène et médecine sociale	ANDRIEU
Chimie biologique	VALDIGUIE
Electro-radiologie	MARQUES
Embryologie	BROUSSY
Histologie	BIMES
Hydrologie thérapeutique et climatologie	DARNAUD
Médecine légale et du travail	PLANQUES
Médecine sociale	BOUNHOURE
Parasitologie	BOUISSET
Pathologie chirurgicale	N...
Pathologie générale et médecine expérimentale	SENDRAIL
Physico-chimie	AUVERGNAT
Physiologie	SOULA
Physiologie appliquée et pharmacologie	BAISSET
Physique biologique et médicale	BUGNARD
Propédeutique médicale	GERAUD
Thérapeutique	DARDENNE

PROFESSEURS A TITRE PERSONNEL

Anatomie générale et comparée	COULOUMA
Pathologie médicale	LAPORTE

PROFESSEURS SANS CHAIRE

Bactériologie	Mme	ENJALBERT
Physiologie	M.	LAPORTE Y.
Chimie médicale	M.	DOUSTE-BLAZY
Physique médicale	M.	BRU

MAITRES DE CONFERENCES AGREGES

Histologie	MM.	PLANEL
Physiologie		MONTASTRUC
Anatomie pathologique		BOUISSOU
Parasitologie		RUFFIE J.

AGREGES

Pathologie médicale	N ....
	MONNIER
	RIBAUT
	DELAUDE
	CALAZEL
Pathologie chirurgicale	ENJALBERT
	FICAT
	PASQUIE
	SOUQUET
Médecine légale et du travail	GRECES-RUEFF
Obstétrique	N...
Oto-rhino-laryngologie	CLAUX
Pédiatrie et Puériculture	BARDIER
Stomatologie	CADENAT H.
Urologie	LHEZ
Rhumatologie	RUFFIE R.

SECTION PHARMACIE

PROFESSEURS

Chimie analytique, toxicologie et hygiène indust.		BRUSTIER
Pharmacie chimique pharmacodynamie		CAUJOLLE
Histologie naturelle		DELAS
Matière médicale		VINCENT
Chimie pharmaceutique		BLANC
Botanique et cryptogamie	Mme	DULUCQ-MATHOU
Pharmacie galénique	M.	STANISLAS

PROFESSEURS A TITRE PERSONNEL

Pharmacie	M.	COUTURIER
Sciences naturelles	Mlle	MEYNIER
	M.	ROUX

PROFESSEURS SANS CHAIRE

Sciences appliquées (toxicologie)	M.	BOURBON

MAITRES DE CONFERENCES AGREGES

Sciences naturelles	MM.	BREUILLAUD
Sciences physiques		PITET

PERSONNEL ADMINISTRATIF

Secrétaire Principal	M.	ROCHE
Secrétaire	Mme	LAFFONT

La Faculté déclare n'être pas responsable des opinions émises par les candidats (Délibération en date du 12 Mai 1891)

R. UNIV
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

UNIVERSITÉ DE TOULOUSE

FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

ANNÉE 1960 N° 77

Contribution à l'Etude de l'Apport des Dosages Hormonaux dans les Interruptions Prématurées de la Grossesse

THÈSE

POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

Présentée et soutenue publiquement en Octobre 1960

PAR

ANNE-MARIE TUBERY-CLAUSTRES

Ancienne Externe des Hôpitaux

Membres du Jury

MM.	GUILHEM	Président
	GADRAT	
	PONTONNIER	Assesseurs
	DOUSTE-BLAZY	
	SALVADOR	Suppléant

IMPRIMERIE SOUBIRON

9, Rue de la Poste

TOULOUSE

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41548920_0090

Contribution à l'Etude de l'Apport des Dosages Hormonaux dans les Interruptions Prématurées de la Grossesse

AU SOUVENIR DE MA MERE

A MON PERE

Pour leur exemple.

Pour leur affection et leur dévouement de tous les jours.

Je les remercie et leur rend humblement hommage.

A MON MARI

A TOUS LES MIENS

A MES AMIS

A NOTRE PRESIDENT DE THESE

Monsieur le Professeur GUILHEM

Professeur de Clinique Obstétricale

Il m'a accueillie dans son service et m'a fait l'honneur de me confier ce sujet de thèse et d'en accepter la présidence. Je l'en remercie bien respectueusement.

A NOTRE JURY DE THESE

Monsieur le Professeur GADRAT
Professeur de Clinique Médicale,
Médecin des Hôpitaux
Chevalier de la légion d'honneur

J'ai été son élève et son externe. Et je suis heureuse de pouvoir le remercier ici de l'enseignement qu'il m'a prodigué et de la bienveillance qu'il m'a toujours témoigné.

Monsieur le Professeur PONTONNIER
Professeur d'accouchement et obstétricie sociale

Il a bien voulu s'intéresser à mon travail et me guider par ses conseils. Qu'il veuille bien accepter mes respectueux remerciements.

Monsieur le Professeur DOUSTE-BLAZY
Professeur à la Faculté

Je le remercie d'avoir bien voulu juger mon travail, et j'espère encore en la bienveillance qu'il a toujours témoigné à ses élèves.

Monsieur le Docteur SALVADOR
Médecin Dermato-vénérologue des Hôpitaux
Chargé de cours à la Faculté

Je le remercie sincèrement de l'enseignement efficace qu'il m'a dispensé avec bienveillance au cours de cette année.

A Monsieur le Docteur MONROZIES
Accoucheur des Hôpitaux

A Monsieur le Docteur BAUX
Assistant des Hôpitaux

A Monsieur le Docteur BENET
Chef de Laboratoire de la Clinique Obstétricale

A Monsieur le Docteur ESPAGNO
Chef de Clinique Obstétricale

pour son aide amicale

A Mesdemoiselles SAMAZAN et BILA

Sages femmes en chefs

A Mesdames les sages femmes adjointes

J'exprime ma gratitude à tous ceux qui m'ont aidé dans l'élaboration de ce travail.

Je remercie de tout coeur Monsieur le Docteur BAUX, pour l'accueil bienveillant que j'ai toujours trouvé auprès de lui et pout l'aide très précieuse qu'il m'a apporté tout au long de ce travail.

Je dois à Monsieur le Docteur BENET d'avoir pu étudier l'aspect biologique et technique de la question . L'étendue de son savoir, sa rigoureuse probité intellectuelle ont été pour moi une aide et un exemple.
Je l'en remercie très sincèrement.

Monsieur le Docteur Monroziès m'a guidée par ses conseils et ses encouragements.
Qu'il en soit vivement remercié.

J'ai trouvé auprès de Mademoiselle Winter et de ses aides au laboratoire, Mademoiselle Dumont, Mademoiselle Balard et Mademoiselle Mondiés, un dévouement précieux. Mademoiselle Marcet m'a aidée de toute sa disponibilité souriante.

A toutes je suis heureuse de pouvoir dire mon amicale reconnaissance.

INTRODUCTION

La notion d'interruption de grossesse liée à un dysfonctionnement endocrinien est contemporaine des premières données de l'endocrinologie gravidique.

Née de la constatation de certains faits expérimentaux sur l'animal, s'appuyant par la suite sur certaines données cliniques, elle a rapidement exprimé le facteur étiologique primordial de tout avortement à répétition.

Ce fut la phase d'engouement : le facteur endocrinien y jouait sur le plan étiologique le même rôle universel que la syphilis quelques années auparavant. Phase d'aveuglement aussi parce que correspondant à une conception étio-pathogénique trop exclusive.

Cependant les recherches continuaient, qui visaient à définir le trouble hormonal et à donner à ce syndrôme clinique une correspondante biologique indiscutable.

Actuellement, sur la base de méthodes d'exploration hormonale qui ont fait leurs preuves, de nombreuses statistiques ont été publiées relatant les caractéristiques biologiques et cliniques de ce syndrôme.

C'est à ce niveau que se situe l'apport de notre thèse.

Notre travail comprendra trois parties :

1°) Le rappel des différents travaux qui ont servi de base aux conceptions actuelles.

2°) L'exposé des données actuelles de l'exploration hormonale et tout particulièrement des méthodes de dosage préconisées par JAYLE et employées dans le service.

3°) L'étude de 122 observations classées de par leurs antécédents ou leur menace d'interruption dans le groupe des grossesses dites "endocriniennes".

Nous nous sommes efforcés de définir :

a) l'apport de l'exploration hormonale.

b) les rapports entre caractères cliniques et biologiques, en particulier la valeur pronostique du taux d'élimination

c) l'incidence du traitement.

PREMIERE PARTIE

RAPPEL DES TRAVAUX RELATIFS AUX INTERRUPTIONS DE GROSSESSES LIEES A UN DISFONCTIONNEMENT ENDOCRINIEN.

La notion d'interruption de grossesse liée à un disfonctionnement endocrinien s'est édifiée sur deux séries de données :

- données expérimentales nées des travaux de physiopathologie comparée.

- données biologiques c'est-à-dire, dans l'état actuel de nos connaissances, exploration hormonale de la gestation par :

. les modifications cytologiques de certains récepteurs (muqueuse vaginale)

et, surtout depuis ces dernières années,

. les dosages de métabolites hormonaux ou apparentés : stéroïdes urinaires, métabolites de dégradation des hormones sexuelles, folliculine et progestérone.

Nous envisagerons brièvement ces différentes données à l'exclusion des renseignements fournis par la cytologie vaginale qui ne rentrent pas dans le cadre de notre étude.

I - DONNEES EXPERIMENTALES -

1°) L'attention fut d'abord attirée sur le rôle de la PROGESTERONE, hormone de la maternité par excellence dont la sécrétion continue est indispensable pendant toute la durée de la gestation.

Premières expériences de FRAENKEL en 1903 :

Le corps jaune est indispensable au maintien de la gestation chez la lapine. Suivant l'âge de la gravidité, son ablation détermine ou résorption ou expulsion foetale.

1929 : contre-épreuve de ALLEN .

Les extraits de corps jaune permettent le maintien de la gestation chez la lapine ovariectomisée.

1934-1937 : travaux de COURRIER .

La primauté de la progestérone sur le maintien de la gestation est le résultat d'une double action :

. action trophique sur l'endomètre par transformation "progestative" de la muqueuse utérine.

. action directe sur le myomètre par inhibition de la motilité.

Si le premier mécanisme est un fait qui ne prête pas à discussion, le deuxième est par contre beaucoup plus contreversé. Nous citerons les travaux de REYNOLDS et TSUSUMPPULOS sur l'animal, dont les résultats sont en opposition, et, sur l'utérus humain, ceux de KNAUSS, VENNING, BROWN et HENRY. Les conclusions souvent contradictoires n'ont pu être mises en évidence de façon induscutable.

2°) L'étude du rôle biologique des OESTROGENES de la gestation fut menée parallèlement.

Les résultats ne sont pas moins riches d'enseignement. Et, cependant, en raison de difficultés techniques de dosage , ils n'eurent aucun retentissement clinique durant de nombreuses années. Leur mécanisme d'action se situe également sur deux plans :

- action trophique
- action directe sur la musculature lisse.

a) l'action trophique est de première importance. Démontrée avec certitude par de nombreux travaux, elle intéresse les deux récepteurs principaux : endomètre et myomètre.

- les effets sur l'endomètre ont été mis en évidence par les travaux de COURRIER, LOEB et BRADBURRY.

COURRIER : hypertrophie de l'endomètre de lapine après injection de "liquide folliculaire".

LOEB : mêmes résultats chez le cobaye.

BRADBURRY : maintien de la transformation déciduale de l'endomètre, pendant 4 semaines, par injection synergique de progestérone et de folliculine.

- l'action trophique sur le myomètre découle des travaux de SMITH, ALLEN et GARDNER :

Sous l'influence des oestrogènes, transformation histologique des fibres musculaires qui passent par une phase d'hyperhemie, d'oedème, précédant elle-même l'apparition de mitose.

b) Par contre, l'effet d'excitation sur la motilité utérine est beaucoup plus discutable.

Il est certain que les premières expériences (PARKER en 1927) l'avaient surestimé et que le pouvoir abortif des oestrogènes par excitation directe du myomètre est infirmé et sur le plan expérimental et sur le plan clinique (COURRIER, VARENGOT).

EN RESUME un fait biologique demeure acquis :

l'action synergique de la progestérone et de la folliculine crée par transformation déciduale de l'endomètre les conditions nutritives indispensables

- à la nidation de l'oeuf
- au développement du blastosyte.

II - DONNEES BIOLOGIQUES -

Elles constituent le terme de passage entre les données de la physiopathologie comparée et les données de la pathologie humaine.

L'exploration hormonale ne s'adresse pas à la sécrétion initiale mais à des termes ultimes de dégradation éliminés dans les urines : métabolites des lutoïdes
: métabolites des oestrogènes.

Les résultats ont fait l'objet de nombreuses statistiques.

Ils ont évolué parallèlement aux progrès des méthodes de détection et de dosage .

Aussi concernent-ils successivement :

- l'élimination du prégnandiol
- celle des oestrogènes
- celle de ces deux catégories de stéroïdes.

Nous envisagerons séparément les renseignements fournis dans les cas de fausses- couches et dans les cas d'accouchements prématurés.

1°) *AVORTEMENTS PRECOCES* (avant la 15ème semaine).

a) *Elimination du Prégnandiol*

1945 : premières statistiques centrées sur les données de la réaction de GUTERMAN (permettant de déceler des dosages de Prégnandiol supérieures à 10 mg.)

GUTERMAN - MAC KORMAK - MARIVALE et BENDER YANOW - SOULE - MEYHERHARD - SEGUY - ROBEY - PIAUX.
L'interruption de la grossesse est presque toujours précédée de la négativité de la réaction donc d'une élimination inférieure à 5 à 10 mg.

1950 :
statistiques de MEYER et LEVASSEUR : 312 cas,
de SEGUY et VIMEUX : 200 cas,
dont 60 imputables à une étiologie endocrinienne.

Dans la majorité des cas, constatation d'une baisse notable de la prégnandiolurie.

Dans l'ensemble, résultats peu précis, souvent contradictoires. Deux explications élémentaires :

- le manque de spécificité et de sensibilité de cette méthode,
- l'insuffisance d'une exploration hormonale ne s'adressant qu'à un seul métabolite.

b) *Elimination des oestrogènes.*

Aux premiers rangs des recherches sur cet aspect du problème, les travaux de JAYLE.

En 1950, l'amélioration des techniques de dosage permet l'évaluation de doses de folliculine inférieures à 60 γ par litre (limite décelable en 1943, 1000 γ par litre).

1953 : plusieurs milliers de dosages donnent à l'insuffisance folliculinique des bases biologiques indiscutables et décèlent son existence possible à toutes les époques de la gestation.

Récemment, les auteurs lyonnais : PIGEAUD, BERTHIAULT et BETHOU, ont insisté sur l'importance d'un nouvel élément d'investigation : le rapport $\frac{\text{oestrone} - \text{oestradiol}}{\text{oestriol}}$ ou "coefficient d'utilisation oestrogénique," dont l'évaluation est le fruit de méthodes de dosages fractionnés mises au point par Monsieur BETHOUT.

L'importance de ce rapport se situe sur un double plan :

- comme temoin du catabolisme des oestrogènes
- comme reflet de la vitalité foetale.

L'analyse de 5620 dosages a conduit en effet les auteurs aux conclusions suivantes :

1/- La valeur du coefficient d'utilisation oestrogénique est en fonction inverse de la vitalité foetale.

2/- Les variations précèdent les modifications des phénolstéroïdes totaux, et permettent donc une prévention thérapeutique plus précoce.

c) Dosages systématiques des *deux groupes de stéroïdes.*

Nous retrouvons encore ici le nom et les travaux de JAYLE. Ils font autorité dans le monde des chercheurs.

En 1959, c'est-à-dire avec un recul de plusieurs années sur la parution des données biologiques et cliniques, De VERRA écrit :

"Nous devons constater que c'est l'Ecole Française qui, utilisant les données premières et les recherches initiales provenant des Etats-Unis, a perfectionné cette découver-

te et en a tiré des données extrèmement précieuses pour la thérapeutique médicale."

Sur la base de nouvelles méthodes de dosage (nous les préciserons dans le chapitre suivant) deux thèses : celles de PLANTUREUX et de ROUSSANGE publient l'ensemble des résultats obtenus.

Plusieurs centaines de dosages permettent de définir :

- les valeurs extrêmes des taux d'élimination qui peuvent être considérées comme physiologiques. Leur inscription graphique définit le "normogramme" d'élimination.

- les différents degrés d'insuffisance hormonale, leur valeur pronostique.

- les différentes formes d'insuffisance hormonale.
  - leur fréquence respective (maximum pour l'insuffisance folliculinique)
  - leur valeur pronostique : gravité maximun de l'insuffisance folliculinique et surtout des doubles insuffisances sévères et absolues.

L'exploration hormonale a permis également de préciser deux autres catégories d'avortements :

- celle liée à un hyperlutéinisme
  l'augmentation isolée des G.B.S. 13 à l'exclusion de celle du prégnandiol serait imputable à leur fraction androgénique. Il s'agirait donc en réalité d'un avortement par hyperandrogénie.
- les avortements par "stress surrénalien"
  dont la composante biologique est le plus souvent une augmentation des 17 cétostéroïdes.

2°) *AVORTEMENTS TARDIFS*
(15ème-26ème semaine)
et ACCOUCHEMENTS PREMATURES.

L'exploration hormonale dans les cas d'avortement tardif et d'accouchement prématuré a été beaucoup moins approfondie. OTTO STAMM a fait récemment le point sur la question. Il exprime ainsi ses conclusions personnelles.

- l'insuffisance lutéale grave est un trouble peu fréquent dans la période des avortements tardifs et accouchements prématurés.

- l'insuffisance folliculinique grave semble intervenir dans quelques cas d'avortements tardifs, beaucoup plus rarement dans les accouchements prématurés.

En conclusion, dans la grande majorité des cas, l'absence de concordance entre évolution clinique et signes biologiques, implique la notion *d'autres facteurs étiologiques*, non intimement liés à la fonction lutéale du placenta.

Pour l'auteur, il s'agit essentiellement :

- de lésions placentaires *de type dégénératif* : thrombose, fibrose intersticielle, qui diminuent considérablement la surface fonctionnelle du placenta et donc sa fonction sécrétoire. D'où la possibilité d'insuffisance hormonale associée ; ce mode de lésion serait l'apanage des accouchements prématurés.

- des lésions des membranes ovulaires *de type inflammatoire* : infiltration leucocytaire, micro-abcès, membranite purulente. Elles prédominent entre la 15ème et la 26ème semaine et seraient l'élément étiologique majeur des avortements tardifs. D'étiologie vraisemblablement infectieuse , elles sont pures de toute insuffisance hormonale associée.

3°) *LE PROBLEME DE LA CONDUITE THERAPEUTIQUE* a subi une évolution parallèle aux conceptions étio-pathogéniques sur lesquelles il est fondé, aussi l'abordons-nous en dernier lieu.

1) *Avortements à répétition*

a) dans les premiers temps l'administration exclusive de *Progestérone*, même contrôlée par la réaction de GUTERMAN, eut à son actif un pourcentage à peu près égal de succès et d'échecs.

Citons parmi les statistiques favorables au traitement celles de SMITH (72 % de succès), de BISCHOPP et RICHARDS (60 % de succès après 3 avortements).

Parmi celles concluant à une inefficacité, celles:

-de KAISER :

55 % d'interruptions sous traitement hormonal

53 % d'interruptions sans traitement hormonal

-de CALVIN : 1570 menaces, 72 % de guérisons sans hormone.

Bien plus, la possibilité d'une action abortive de doses massives n'est pas exclue (critère biologique de MAGENDIE, PETERSON, STAMM : augmentation de l'indice éosinophilique après injection de doses massives de Progestérone.)

D'autres auteurs par contre, (PIGEAUD) ne reconnaissent à la Progestérone qu'un rôle exclusivement bénéfique.

b) L'emploi de *l'Oestrogénothérapie* est antérieur aux données biologiques des dosages hormonaux, et basé à l'origine sur les données expérimentales des travaux des SMITH.

Pour ces auteurs, l'administration de Diéthylstilboestrol joue un rôle analogue à celle des "corps oxydés", dernier terme du catabolisme des oestrogènes. Elle augmente donc la prégnandiolurie par le mécanisme suivant :

- stimulation des cellules du plasmoditrophoblaste
- amélioration secondaire de la sécrétion de progestérone.

Par la suite, les travaux expérimentaux de base et l'augmentation de la prégnandiolurie ont été infirmés par les expériences ultérieures et les contrôles de VENNING, SOMMERVILLE, JAYLE.

De même, sur le plan clinique, la posologie croissante préconisée par SMITH, DAVIS et FUNGO a été abandonnée en raison de son inadaptation aux besoins hormonaux réels.

Néanmoins les oestrogènes trouvent leur justification dans une action biologique beaucoup plus vaste telle que :

- leur action trophique sur la muqueuse utérine
- leur effet vasculaire (libération d'acétylcholine mise en évidence par REYNOLDS).

Les résultats cliniques enfin attestent le bien-fondé de leur emploi.

Dans l'attitude thérapeutique actuelle, le traitement hormonal est tout à fait tributaire de l'exploration biologique qui définit la forme et le degré d'insuffisance hormonale et donc, l'apport hormonal nécessaire.

En pratique, l'association du diéthylstilboestrol (10 à 50 mg) et de progestérone retard est la règle. JAYLE préconise par ailleurs l'emploi de folliculine naturelle.

Plusieurs statistiques attestent l'efficacité du traitement. Citons celles de :

MEYER et LEVASSEUR (1951), 312 cas.
79 % de succès compte tenu des cures spontanées.
SEGUY et VIMEUX, 30 évolutions sur 32 grossesses
GRASSET, SENEZE et GAUTHIER (1954), 108 cas,

le pourcentage des avortements tombe de 59 à 39 %.

Pour JAYLE, l'hormonothérapie est une nécessité majeure pour l'évolution d'une grossesse menacée quel que soit le degré d'insuffisance hormonale.

2) *Dans le cas d'accouchement prématuré,* OTTO STAMM conseille :

- lors de contractions sans métrorragie
  l'administration de progestérone (action inhibitrice de la progestérone sur les fibres lisses)
- dans tous les autres cas,
  administration d'oestrogènes et de médication "antiflogistique" et "anti-inflammatoire".

L'oestrogénothérapie serait à déconseiller dans les avortements du 2ème trimestre, en raison d'une aggravation possible de l'hyperhémie due au facteur inflammatoire.

LE RESUME de cette vue d'ensemble nous permet, dans l'état actuel de nos connaissances *les Conclusions suivantes* :

1°) Il existe une catégorie d'avortements à répétition étroitement liés à un disfonctionnement endocrinien. L'évaluation du trouble hormonal appartient aux résultats des dosages hormonaux et donc à la sensibilité et à la spécificité des méthodes de dosage.

A ce sujet, les travaux de l'Ecole Française sur l'aspect clinique et biologique du problème font autorité. Ils ont permis quelques conclusions précises concernant :

- les différentes catégories biologiques d'avortements
- la conduite thérapeutique.

2°) Dans les cas d'avortement tardif et d'accouchement prématuré, l'incidence hormonale est par contre beaucoup plus incertaine. L'insuffisance lutéale est très rare, l'insuffisance folliculinique possible dans le groupe des accouchements prématurés seulement. Les recherches s'orientent actuellement vers d'autres facteurs étiologiques.

L'un d'eux serait, pour OTTO STAMM, et dans le cadre des avortements du 2ème trimestre, l'existence de phénomènes inflammatoires au niveau des membranes ovulaires.

DEUXIEME PARTIE

EXPLORATION BIOLOGIQUE DE LA GROSSESSE

Les méthodes d'exploration biologique de la gestation envisagent :

- d'une part, l'exploration directe des sécrétions hormonales par leur dosage.
  - . soit dans le sang sous la forme circulante (en ce qui concerne les stéroïdes, les techniques demeurent encore du domaine de la recherche)
  - . soit dans les urines sous une forme plus ou moins catabolisée.

- d'autre part, l'exploration indirecte des mêmes sécrétions par leurs effets sur le récepteur le plus facilement explorable chez la femme enceinte, à savoir la muqueuse vaginale sur laquelle on pourra enregistrer des modifications cytologiques.

Nous limiterons notre exploration à l'étude des métabolites urinaires des stéroïdes.

I - ETUDE DES METABOLITES URINAIRES DES STEROIDES AU COURS DE LA GROSSESSE.

Deux groupes principaux d'hormones stéroïdes, les phénolstéroïdes et les lutoïdes subissent une évolution particulière et pratiquement constante au cours de la grossesse normale.

Deux autres types de stéroïdes, les 17 Cétostéroïdes et les corticoïdes interviennent sans doute également, mais à un degré moindre dans les cas normaux, dans le maintien de l'équilibre hormonal.

a) *Les phénolstéroïdes.*

Le métabolisme des oestrogènes est encore mal élucidé. Mais divers auteurs et JAYLE en particulier ont montré que malgré la complexité de ce métabolisme, les taux d'élimination urinaire représentaient :

- d'une part, presque une constante pour chaque individu
- d'autre part, des normes valables pour les différents moments de la grossesse.

D'où le dosage des métabolites urinaires groupés sous le terme général de phénolstéroïdes ou encore de folliculine. Ces derniers sont principalement au nombre de trois :

- oestrone
- oestradiol 17
- oestriol, aux côtés desquels on peut citer la 16 hydroxy-oestrone, intermédiaire probable entre l'oestrone et l'oestriol.

Différents auteurs s'attachent à préciser ce métabolisme par le dosage fractionné de chaque métabolite.

Nous citerons en particulier les travaux de l'Ecole Anglaise de MARRIAN, avec BROWNE, et ceux de l'Ecole Parisienne, avec JAYLE et ses collaborateurs.

Monsieur BETHOUT de Lyon a également mis au point une méthode de dosage fractionné qu'il a eu la bonté de nous communiquer. Les quelques résultats que nous avons obtenus sont encore trop peu nombreux pour être l'objet d'une publication.

b) *Les lutéoïdes.*

On a identifié à l'heure actuelle dans l'urine de femme enceinte, 5 stéroïdes en C 21 non cétoniques et 8 stéroïdes en C 21 cétoniques.

Une grande partie de ces stéroïdes rentre dans le groupe des 3 α OH stéroïdes neutres extraits par l'alcool butylique normal en milieu alcalin : ce sont les G.B.S. 13 (glycuronides-butylo-solubles à pH supérieur à 11 ou 13).

Deux de ces stéroïdes dominent le lot. Ce sont :

- le Prégnane 3 α 20 α diol = Prégnandiol
- le Prégnane 3 α ol 20 dione = Prégnanolone.

Or, les travaux de DAVIS et PLOZT, qui ont étudié cette élimination semblent prouver que :

- pendant les trois premiers mois de la gestation le prégnandiol constitue la majeure partie des stéroïdes d'origine lutéale et représente un moyen efficace pour s'informer de l'activité du corps jaune.

- pendant les six derniers mois à côté du prégnandiol sont éliminées des quantités importantes de 20 cétostéroïdes (prégnanolone en particulier).
  Pendant cette période le dosage des 3 α OH stéroïdes neutres totaux donnent donne une meilleure idée de la sécrétion placentaire que le dosage isolé du prégnandiol.

c) *Les 17 Cétostéroïdes neutres.*

Chez la femme, ils proviennent pour 75 % au moins de leur totalité de la cortico-surrénale.

Ils comprennent essentiellement :

- l'androstérone, l'étiocholanolone
- la déhydro-iso-androstérone
- les 17 Cétostéroïdes oxygénés en 11 (11 céto ou 11 hydroxy).

Les travaux modernes de DEVIS, DOBRINER, HUIS IN'T VELD DAVIS et PLOTZ ont montré que les taux de l'androstérone et de l'étiocholanolone s'amenuisent au fur et à mesure que la grossesse évolue.

L'augmentation modérée trouvée au cours de l'évolution de la grossesse serait plus le fait de celle des 20 cétostéroïdes, métabolite de la progestérone, que de celle des 17 cétostéroïdes proprement dits, dérivés des 5 α et 5 β androstène.

Cependant, le dosage des 17 cétostéroïdes neutres au cours du premier trimestre de la gestation, reste intéressant car cette hyperandrogénie primitive serait responsable de certaines formes d'avortements à répétition nommés par JAYLE "avortements par stress surrénalien", accidents qui cèderaient facilement à l'administration de cortisone ou de ses dérivés.

Passé le cap du 3ème mois, le risque précédent ne serait plus à craindre, car la compensation de leurs effets s'établirait spontanément.

d) *Les corticoïdes.*

Il s'agit là d'un problème encore mal précisé. Nombreuses sont les techniques qui permettent leur étude. Pour l'instant nous nous tiendrons aux conclusions de JAYLE et coll. :

"Chez la femme enceinte, les sécrétions du Cortisol et vraisemblablement des androgènes surrenaliens sont quantitativement normales et il existe une faible et inconstante hypersécrétion de l'aldostérone.
Les catabolismes du cortisol et de l'aldostérone sont très modifiés. Le placenta ne produit aucune de ces hormones mais provoque l'élévation de "paracorticoïdes" encore mal connus".

II - LES TECHNIQUES DE DOSAGE

CHOIX DES TECHNIQUES.

De nombreuses techniques ont été proposées. Les résultats de tous les auteurs sont cohérents.

Cependant, les techniques de JAYLE et coll. présentent l'indéniable avantage d'une relative simplicité dans leur réalisation.

De plus, cet auteur a pu pratiquer de très nombreux dosages. Ils lui ont permis d'entreprendre une étude statistique considérable, d'où il a déduit les normes de l'élimination des phénolstéroïdes et des lutoïdes urinaires et de leur variation quantitative au cours de la grossesse.

C'est pour ces raisons que nous avons adopté ses méthodes et suivi scrupuleusement les modifications qu'elles ont comporté.

Ainsi, en ce qui concerne le dosage des phénolstéroïdes et du Prégnandiol, dans les résultats que nous allons rapporter nous distinguerons deux périodes au cours desquelles, nous avons utilisé deux types de méthodes différentes :

avant 1957-58
après 1958.

Nous n'entrerons pas dans le détail des techniques bien connues de tous et nous ne ferons qu'en rappeler les principes.

A) *PHENOLSTEROIDES*

Première méthode. JAYLE, CREPY et JUDAS.
(Nous l'avons utilisée jusqu'en 1957-1958).

Hydrolyse chlorhydrophosphotungstique à l'ébullition. Extraction éthérée. Lavage au carbonate de sodium. Extraction par la soude normale. Réextraction par l'éther. Evaporation et dosage au moyen d'un réactif de Kober phénol sulfurique. Lecture de la réaction après dilution hydro-acétonique, avant et après décoloration spontanée à l'obscurité et après application de l'équation de correction d'Allen aux longueurs d'onde suivantes : 470, 510, 550 mμ.

Deuxième méthode. JAYLE, CREPY, SCHOLLER, HERON, METAY. (Nous l'utilisons depuis 1958).

Hydrolyse à 37° par les diastases du suc d'HELIX POMATIA.

Extraction à l'aide d'un mélange éther-éthanol. Lavage en présence de carbonate de sodium. Extraction par la soude normale. Réextraction par l'éther à pH 8,2. Evaporation et dosage au moyen d'un réactif de Kober sulfurique en présence d'hydroquinone. Lecture de la réaction après application de l'équation de correction d'ALLEN à 475, 515 et 555 mμ.

B) *LES LUTOIDES*

Première méthode. JAYLE.

Dosage des trois α OH Stéroïdes neutres totaux et de la fraction prégnandiol.

Elle dérive de la technique originelle de VENNING.

Extraction par le norbutanol en milieu alcalin (pH supérieur à 11). Lavage, Evaporation à sec.

Les GBS sont séparés en deux parties par traitement à l'acétone à base température. La fraction acéto précipitable contient surtout des prégnanes stéroïdes (fraction prégnandiol).

Les glycuronides totaux GBS et la fraction Prégnandiol sont déterminés colorimétriquement en fonction de leur teneur en acide glycuronique par la réaction de TOLLINIS.

Deuxième méthode. JAYLE, CREPY et MESLIN.

Dosage spécifique du prégnandiol.

Nous l'utilisons depuis 1958.

Hydrolyse enzymatique. Extraction couplée avec celle des phénolstéroïdes. Après extraction de ces derniers par la soude, l'éther est évaporé à sec, l'extrait repris par de l'éthanol est précipité par de l'eau distillée à 75° (adaptation du procédé d'ASTWOOD).

Le dosage utilise la mesure photométrique de la coloration de TALBOT à laquelle est appliquée l'équation de correction d'Allen aux longueurs d'ondes suivantes : 390, 430, 470 mμ.

Cette méthode donne deux valeurs $\frac{Pg\ 430}{Pg\ Allen}$

Le rapport $\frac{Pg\ Allen}{Pg\ 430}$ doit être compris entre 0,8 et 1, ce qui témoigne de la pureté satisfaisante du précipité obtenu.

C) *LES 17 CETOSTEROIDES*

Extraction suivant le mode défini par l'Ecole de JAYLE.

D) Tous les prélèvements ont été contrôlés par le dosage de la *créatinine*.

N.B. : Pour tous nos dosages nous avons utilisé un spectrophotomètre de Beckman modèle DU.

TROISIEME PARTIE

OBSERVATIONS

Nous présentons dans ce travail 122 observations de grossesses. Toutes étaient suspectes de disfonctionnement endocrinien pour l'une de ces 2 raisons :

- antécédents d'interruption souvent multiples et ne répondant à aucune étiologie déterminée ;
- menace clinique immédiate d'avortement ou d'accouchement prématuré.

Ces grossesses ont été l'objet d'une triple surveillance clinique, biologique, thérapeutique.

- *Surveillance clinique :* contrôlant le développement normal ou, le cas échéant, les signes d'interruption prématurée.
- *Surveillance biologique :* un ou plusieurs dosages des 2 groupes de stéroïdes, nous permettent de situer chaque grossesse dans l'une des catégories biologiques définies par JAYLE.
- *Surveillance thérapeutique :* c'est-à-dire hormonothérapie adaptée à la forme et au degré de disfonctionnement revelé par les dosages hormonaux.

Notre travail comprendra 2 parties :

A - Une étude d'ensemble de toutes nos observations essentiellement centrée sur leur aspect biologique.

B - Une étude distincte des différents types cliniques de grossesses que nous essaierons de situer avec :

- leurs caractéristiques évolutives
- leurs caractéristiques biologiques
- et l'incidence du traitement.

Nos observations classées d'après la nature de l'antécédent pathologique, se repartissent ainsi :

- 86 cas de Fausses couches
- 26 cas d'Accouchements prématurés.

Nous citerons enfin quelques cas de mort habituelle du foetus qui, bien qu'isolés, présentent un réel intérêt tant sur le plan clinique que biologique

P R E M I E R E P A R T I E

ANALYSE des DONNEES BIOLOGIQUES

L'unité clinique de nos observations est basée sur la notion d'antécédents pathologiques ou de menace immédiate d'interruption. Ces données impliquent la possibilité d'un trouble endocrinien et motivent donc notre exploration hormonale.

Nos résultats se répartissent à l'intérieur des 4 groupes biologiques préconisés par JAYLE ;

c'est-à-dire que :

pour un taux de base de 100 %
une élémination normale s'inscrit entre 60 et 100 %
une insuffisance modérée entre 60 et 35 %
une insuffisance sévère entre 35 et 10 %
une insuffisance absolue au dessous de 10 %
(confert courbes)

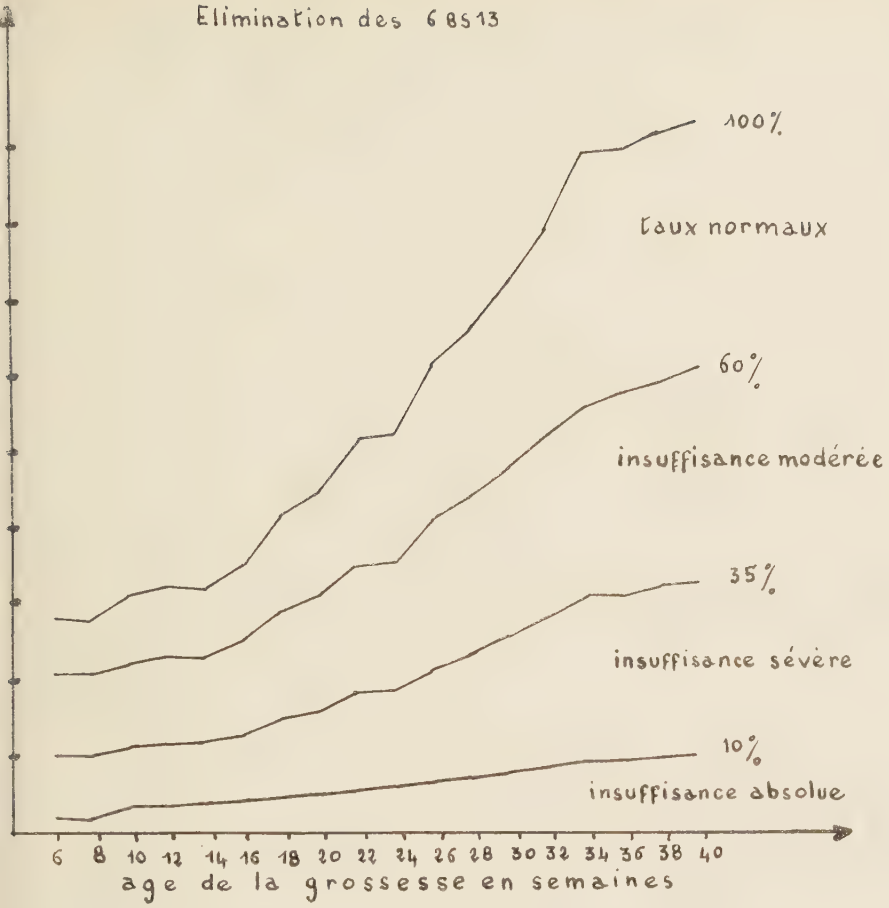
Nous les avons regroupés en *4 Tableaux* exprimant:

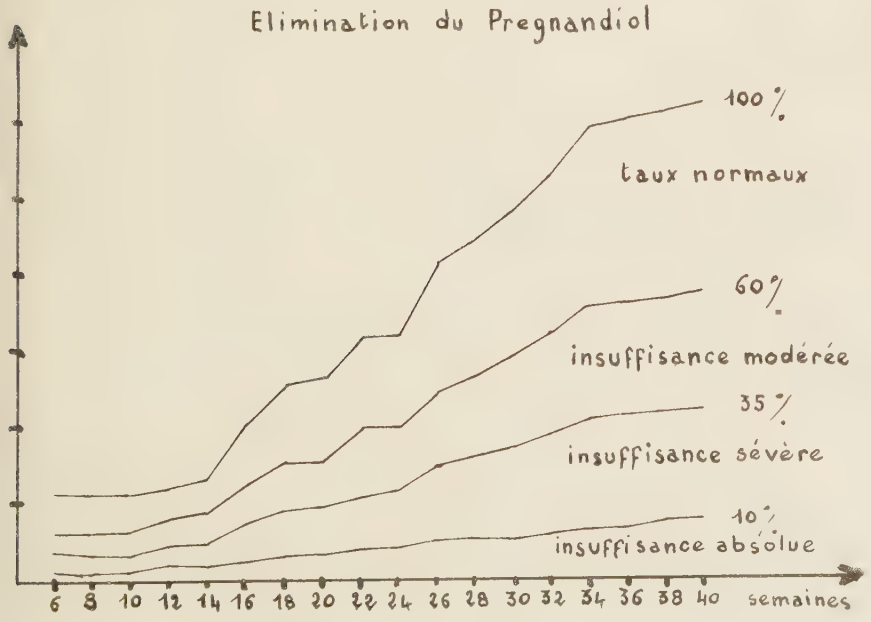
I - La *fréquence* respective des différents *degrés d'Insuffisance* hormonale ;

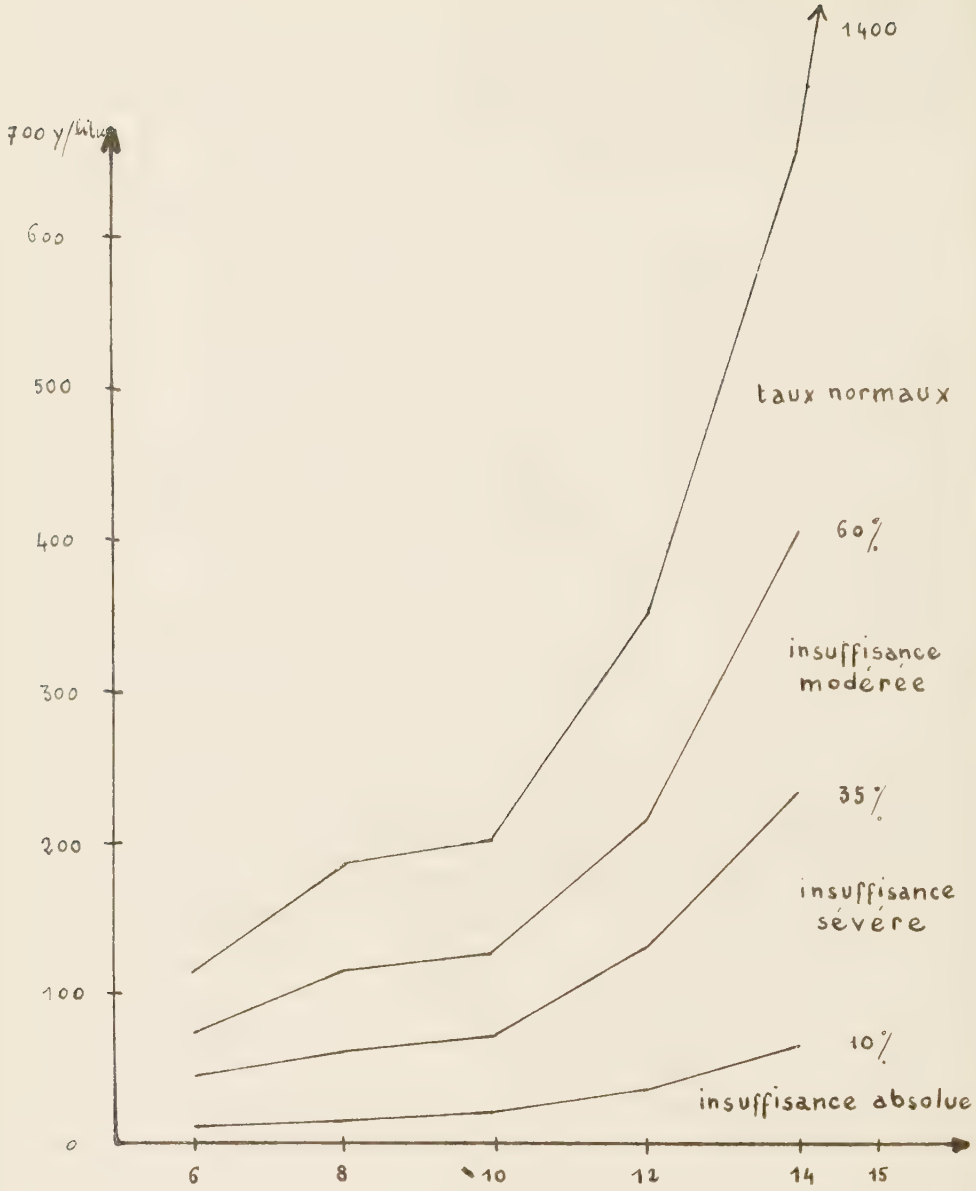
II - La *répartition des Insuffisances* hormonales *au cours des 3 trimestres* de la gestation ;

III - Les *pourcentages d'évolution* en fonction du *degré d'Insuffisance* hormonale ;

IV - Les *pourcentages d'évolution* en fonction de *la forme d'Insuffisance* hormonale.


Elimination des 6 BS 13
100 %
taux normaux
60 %
insuffisance modérée
35 %
insuffisance sévère
10 %
insuffisance absolue
6 8 10 12 14 16 18 20 22 24 26 28 30 32 34 36 38 40
age de la grossesse en semaines


Elimination du Pregnandiol
100 %
taux normaux
60 %
insuffisance modérée
35 %
insuffisance sévère
10 %
insuffisance absolue
6 8 10 12 14 16 18 20 22 24 26 28 30 32 34 36 38 40 semaines



Elimination de la Folliculine
au cours des 15 premieres semaines

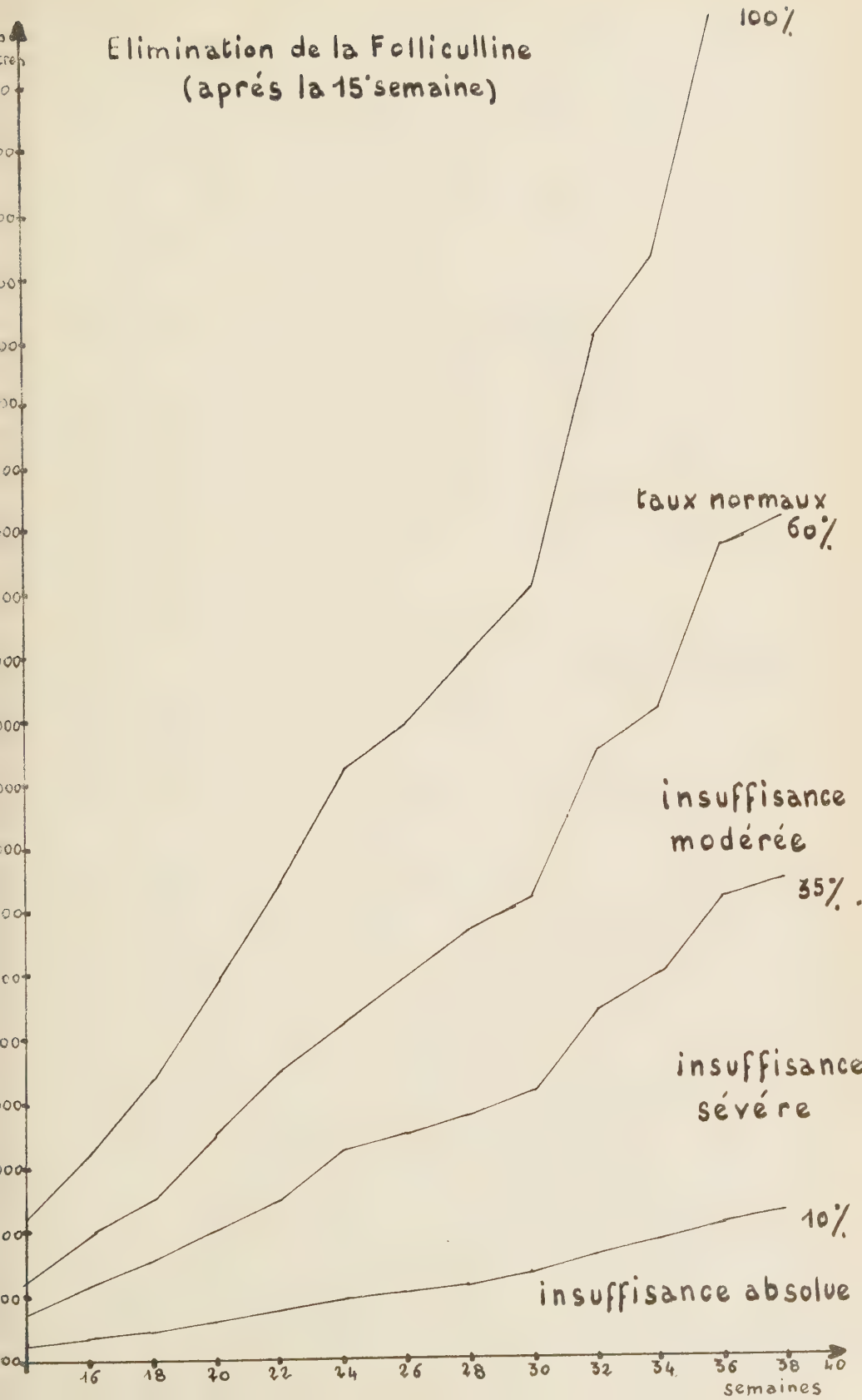

Elimination de la Folliculline
(aprés la 15ème semaine)
100%
taux normaux
60%
insuffisance
modérée
35%
insuffisance
sévére
10%
insuffisance absolue
16
18
20
22
24
26
28
30
32
34
36
38
40
semaines

TABLEAU I

FREQUENCES RESPECTIVES DES DIFFERENTS DEGRES D'INSUFFISANCE HORMONALE

Taux normaux	: 20 %
Insuffisance modérée	: 58 %
Insuffisance sévère	: 22 %

TABLEAU II

REPARTITION DES INSUFFISANCES HORMONALES SEVERES (IS) AU COURS DES 3 TRIMESTRES DE LA GESTATION

1er trimestre	2ème trimestre	3ème trimestre
Sur 158 dosages:	Sur 124 dosages:	Sur 82 dosages :
37 IS = 23 %	39 IS = 31 %	9 IS = 11 %

Ces pourcentages sont établis sur un total de 364 dosages exprimant 182 explorations hormonales complètes de la fonction lutéale (lutoïdes et oestrogènes).

A) - *INTERPRETATION DES TABLEAUX I ET II*

Si l'on considère seulement les pourcentages des différents degrés d'insuffisance et leur répartition dans le temps, les résultats numériques obtenus (tableau I) s'expriment par les données suivantes :

1 - *Fréquence des troubles de l'élimination hormonale dans ce groupe de grossesses supposées pathologiques.*

20 % de taux normaux seulement sur un total de 364 dosages.

Tous les autres dosages signent une insuffisance hormonale souvent grave, 23 à 31 % de taux d'Insuffisance Sévère, au cours des 2 premiers trimestres.

2 - *Répartition des catégories hormonales, variable suivant les trimestres.*

Si l'on considère la seule *insuffisance sévère,* de l'un ou l'autre des stéroïdes, nous nous trouvons devant les données numériques suivantes :

1er trimestre : 23 %
2ème " : 31 %
3ème " : 11 %

Insuffisances modérées et taux normaux suivent une progression inverse.

Les Insuffisances Sévères d'élimination paraissent donc essentiellement localisées aux 2 premiers trimestres. Après la 26ème semaine, l'élimination hormonale tend à se normaliser dans son ensemble. Il semble donc, d'une part :

- que les 2 premiers trimestres soient les plus dangereux pour l'équilibre endocrinien de la gestation,

et d'autre part :

- que le facteur hormonal ait moins de chances d'intervenir dans les interruptions prématurées postérieures au 6 ème mois.

B) - *INTERPRETATION DU TABLEAU III* (Conf. Tab. p.24 et 25)

Pourcentage d'évolution en fonction du degré d'insuffisance hormonale ou relation entre pronostic et degré d'insuffisance hormonale.

Nous ne pouvons plus ici considérer les dosages hormonaux isolément, mais seulement en fonction de la grossesse qu'ils représentent.

En effet, étant donné qu'il s'agit d'une évolution biologique longue, pouvant s'exprimer par des taux très différents d'une période à l'autre, *nous avons établi nos groupes biologiques de la manière suivante :*

a) - *un trimestre constitue l'unité de temps*
nous établissons ainsi nos pourcentages d'évolution.
l'un en fonction du degré d'Insuffisance du 1er trimestre
l'autre en fonction du degré d'Insuffisance du 2ème trimestre.

b) - *chaque grossesse est exprimée par le degré d'insuffisance hormonale le plus grave rencontré au cours d'un trimestre.*

- Ainsi, une grossesse est dite . *en Insuffisance Sévère* lorsqu'elle présente un seul ou plusieurs taux d'Insuffisance sévère au cours d'un trimestre
. *en Insuffisance modérée* lorsque en l'absence d'Insuffisance sévère, elle présente un ou plusieurs taux d'Insuffisance modérée
. *normale* lorsque le ou les dosages qui l'expriment sont entièrement normaux.

Chaque grossesse est ainsi définie par :

1 caractère clinique : son évolution
1 caractère biologique : la valeur du dosage hormonal le plus grave.

Dans ce premier aperçu d'ensemble, seul est considéré le degré de l'insuffisance hormonale, sans précision de la forme (lutéale ou folliculinique).

Nous avons établi séparément les rapports entre évolution et valeur des dosages hormonaux des 1er et 2ème trimestres.

1 - *Les données relatives au PREMIER TRIMESTRE nous apportent les chiffres suivants :*

Insuffisances sévères :	30	12 interruptions	soit	36 %
Insuffisances modérées:	25	4 "	"	16 %
Taux normaux	13	0 "		0 %

L'opposition des pourcentages est assez nette pour être traduite en ces termes :
Dans un groupe de grossesses, il existe une bonne corrélation entre la valeur de l'élimination hormonale du 1er trimestre et l'évolution ultérieure.

Il semble en particulier que la constatation de taux normaux soit un gage très valable de l'absence de complications ultérieures.

2 - *Les catégories hormonales du DEUXIEME TRIMESTRE donnent par contre une opposition beaucoup moins nette.*

Insuffisances *SEVERES* :	6 interruptions/	31	soit	19 %
Insuffisances *MODEREES*:	2 " /	9	soit	22 %
Taux *HORMONAUX* :	3 sur	10	soit	30 %

Il est certain que les pourcentages sont peu significatifs car établis sur de trop petit nombre. Mais il y a cependant là une contradiction avec les données précédentes qui mérite d'être approfondie :

Or une distinction entre les 2 groupes cliniques fausses couches et accouchements prématurés permet une remarque très intéressante.

TABLEAU III -- PREMIER TRIMESTRE

Les numérateurs correspondent au taux des lutoïdes
Les dénominateurs correspondent au taux des oestrogènes

POURCENTAGE GLOBAL d'INTERRUPTION en FONCTION du DEGRE d'INSUFFISANCE HORMONALE

POURCENTAGE d'EVOLUTION en FONCTION
1°) des CATEGORIES CLINIQUES (établies suivant le degré et la nature de l'antécédent pathologique FC ou AP)
2°) des CATEGORIES BIOLOGIQUES (nature de I. Hormonale Folliculinique ou Lutéale)

INSUFFISANCES SEVERES 30 G en IS 12 interruptions = 36 %	Groupe F.C. N IS	18	Interruptions (FC) 3	Groupe A.P. 7	Interruptions (AP) 5
	IS N	2	1	1	1
	IS IS	2	2	0	0
INSUFFISANCES MODEREES 25 G en IM 4 interruptions = 16 %	N IM	2	0	3	1
	IM N	10	0	0	0
	IM IM	5	1	1	0
	IM_3	3	2	1	0
TAUX NORMAUX 0 interruptions sur 13 = 0 %	N N	12	0	1	0

I.F. = Insuffisance Folliculinique - I.L. = Insuffisance Lutéale - I.S. = Insuffisance Sévère - I.M. = Insuffisance Modérée - N. = Taux normal.
F.C. = Fausse couche - A.P. = Accouchement Prématuré - G. = Grossesse.

TABLEAU III -- DEUXIEME TRIMESTRE

INSUFFISANCES SEVERES TOTAL 31 G en I.S. 6 interrup. soit : 19 %	Groupe F.C. 24	Interruptions 4	Groupe A.P. 7	Interruptions 2
INSUFFISANCE MODEREE 9 G en I.M. 2 interrup. soit : 22 %	7	1	2	1
TAUX NORMAUX 10 G avec Tx N 3 interrup. soit : 30 %	6	0	4	3

- *dans le groupe des Fausses couches,* les pourcentages obtenus sont comparables à ceux établis au cours du 1er trimestre, et par conséquent, la valeur pronostique des taux d'élimination analogue.

- *dans le groupe des Accouchements prématurés,* par contre, un élément frappe d'emblée :

  La fréquence relativement élevée des interruptions coexistant avec une élimination normale de stéroïdes. Cette répartition est-elle due au hasard ou exprime-t-elle une réalité biologique ? Seul un pourcentage sur de grans nombres permettrait de conclure.

En dépit de cette discordance, *si l'on considère le groupe des Fausses couches,* le nombre plus élevé de cas, et la corrélation des résultats pernet semble-t-il les *conclusions suivantes* .

Les taux hormonaux des 2 premiers trimestres peuvent être considérés comme un facteur de pronostic.

- une élimination normale est le plus souvent le premier signe biologique d'une évolution normale.
- la gravité du pronostic est proportionnelle au degré d'insuffisance hormonale.

Dans le seul groupe des Fausses couches :
6 interruptions sur 22 Insuffisances Sévères soit 27%
3 interruptions sur 20 Insuffisances Modérées soit 15%.

C) - *INTERPRETATION DU TABLEAU IV - A et B*

Nous n'avons établi jusqu'alors nos pourcentages qu'en fonction du degré d'insuffisance hormonale.

Il importe donc de préciser la participation des 2 formes d'insuffisances, folliculinique et lutéale.

Nous avons classé nos résultats en 2 groupes :

- *sur l'ensemble de nos dosages hormonaux* (tableau IV A)
  - Rapport de fréquence des 2 Insuffisances sévères

- *sur l'ensemble de nos grossesses* (tableau IV B)
  (définies comme précédemment par un seul dosage)

c'est-à-dire :
Pourcentage d'interruptions ultérieures dans chaque forme d'Insuffisance sévère.

TABLEAU IV A

FREQUENCES RESPECTIVES DES FORMES D'INSUFFISANCE HORMONALE

Insuffisance sévère (IS)		
IS Folliculinique	:	62
IS Lutéinique	:	11
IS Double	:	6

TABLEAU IV B

EVOLUTION SUIVANT LA FORME D'INSUFFISANCE HORMONALE

- Insuffisance folliculinique

60 grossesses avec une IF sévère : 17 interruptions = 28 %

- Insuffisance lutéale

7 grossesses avec une IL sévère : 3 interruptions = 48 %

- Double insuffisance sévère

5 grossesses avec une double IS : 4 interruptions = 80 %

LE TABLEAU A nous définit la donnée suivante :

fréquence maxima de l'Insuffisance folliculinique par rapport à l'Insuffisance Lutéale.

62 Insuffisances folliculiniques sévères - 11 Insuffisances lutéales sévères soit un rapport de fréquence de 5,6 à 1. C'est une constatation généralement admise. ROUSSANGE signale dans sa thèse un ordre de fréquence de 1,8 à 1.

LE TABLEAU B exige par contre une interprétation beaucoup plus nuancée.

1 - Il permet de donner un *ordre de grandeur au sujet de la valeur pronostique de l'Insuffisance Folliculinique Sévère.*

60 grossesses présentent 1 Insuffisance Folliculinique Sévère à un moment ou l'autre des 2 premiers trimestres.

17 sont ultérieurement interrompues, soit 28 %.

D'après notre groupe d'observations, le pronostic des Insuffisances Folliculiniques Sévères serait donc des plus favorables.

La valeur du taux de lutoïdes n'est pas un élément discriminatif entre le groupe des Insuffisances Sévères qui avortent, et celles qui évoluent normalement :

sur 9 interruptions : 5 taux d'Insuffisance modérée,
4 taux normaux (tous dans le groupe des A.P.).

Le problème pronostique posé par une élimination sévèrement insuffisante de folliculine est donc assez délicat à résoudre. Il doit tenir compte :

1 de tout un *contexte clinique* et également
2 d'*une donnée biologique* qui paraît assez constante, le *caractère isolé et transitoire de l'Insuffisance Folliculinique Sévère.*

Au contraire l'absence de redressement des courbes suivi le plus souvent et très rapidement d'une interruption précoce. Ceci était particulièrement dans le groupe des Fausses couches.

2 - D'autre part, les pourcentages qui exprimeraient en valeur absolue, une *gravité bien plus grande de l'Insuffisance Lutéale,* (48 % contre 28 %) demandent à être contrôlés par une expérimentation sur une plus grande échelle. Ces résultats sont en contradiction avec ceux établis par JAYLE sur plusieurs centaines de cas. Pour cet auteur, l'Insuffisance Folliculinique passe en fréquence et en gravité l'Insuffisance Lutéale.

3 - *Un dernier point* sur lequel les auteurs sont d'accord:
La gravité majeure des *doubles insuffisances sévères.*

Signalons un dernier point qui a retenu notre attention.

Dans le groupe des insuffisances modérées, nous avons isolé la catégorie des *Insuffisances modérées du 3ème tri-*

mestre (IM 3) c'est-à-dire des éliminations hormonales s'inscrivant dans le dernier tiers de la zone d'insuffisance modérée délimitée par JAYLE.

Elles se sont présentées à nous avec les caractères ci-après :

a) *Pourcentage élevé d'interruptions ultérieures*

sur 8 grossesses en I.M. 3ème degré

- 3 fausses couches
- 1 incident clinique (métrorragie)

b) *Répartition dans le temps analogue à celle des Insuffisances Sévères* c'est-à-dire, localisation à l'intérieur des deux premiers trimestres.

Elles se comportent donc tant au point de vue pronostic que répartition chronologique comme les Insuffisances Sévères auxquelles il semblerait possible de les assimiler.

ETUDE DES DIFFERENTS TYPES CLINIQUES DE GROSSESSE

Au cours de notre étude synthétique sur la valeur pronostique des dosages hormonaux, nous avons vu se dessiner une distinction entre les 2 groupes cliniques, Fausses - Couches et Accouchements Prématurés.

Il importe en effet d'aborder le problème sous son aspect clinique et de considérer les dosages hormonaux non plus en eux-mêmes mais inclus dans tout un contexte clinique comprenant des notions :

- d'antécédents pathologiques,
- de symptomatologie (menace clinique d'interruption)
- d'efficacité thérapeutique.

Aussi envisageons-nous séparément :le groupe

- le groupe des *Fausses couches*
- et celui des *Accouchements prématurés.*

Cette distinction nous a semblé trouver sa justification dans tout un faisceau d'arguments cliniques et biologiques que nous envisagerons séparément.

Dans chacun d'eux nous essayons de mettre en évidence:

1°/ les caractéristiques évolutives.
2°/ les caractéristiques biologiques.
3°/ l'incidence du traitement.

I - FAUSSES COUCHES : c'est-à-dire

Grossesses survenant après un ou plusieurs ANTECEDENTS de Fausses Couches ou présentant des MENACES CLINIQUES de Fausses Couches.

1 - *CARACTERISTIQUES EVOLUTIVES*

Un total de 86 grossesses qui se répartissent en 4 sous groupes :

- 48 avec 1 Fausse couche dans les antécédents.
- 14 avec 2 Fausses couches.
- 6 avec 3 Fausses couches.
- 18 avec signes cliniques d'interruptions.

92 d'entr'elles ont été évaluées biologiquement par un ou plusieurs dosages hormonaux.

NOMBRE D'INTERRUPTIONS à l'intérieur de chaque sous groupe.

Groupe 1 :	1 Fausse couche	: 7 interruptions sur 48	= 14 %
Groupe 2 :	2 " "	: 6 interruptions sur 14	= 42 %
Groupe 3 :	3 " "	: 0 interruption sur 6	= 0 %
Groupe 4 :	menaces	: 6 interruptions sur 18	= 33 %

Quelle interprétation donner à ces résultats :

1) A prime abord, le nombre d'interruptions semble proportionnel au nombre d'antécédents pathologiques (14 % avec l'antécédent de Fausse couche - 42 % avec 2 antécédents).

2) Mais le 3ème groupe (0 avortement avec 3 antécédents et plus) infirme cette constatation ou tout du moins la minimise considérablement.

Si l'on compare en effet avec les coefficients de cures spontanées, les chances d'évolution seraient minimes dans cette catégorie clinique.

Ce 3ème groupe mérite en effet une attention toute particulière.

6 malades totalisant-30 Fausses couches
et -2 Grossesses menées à terme.

(5 antécédents de Fausse couche chez 2 d'entr'elles).

Dans chacun des cas, la première grossesse ultérieure, surveillée biologiquement et soumise à un traitement hormonal, a évolué favorablement. Cette concordance est difficilement imputable au hasard.

- 3ème conclusion possible, admise d'ailleurs par tous.

Le rôle aggravant des métrorragies (33 % d'interruption au cours de menaces cliniques, en l'absence de tout antécédent).

2 - *CARACTERISTIQUES BIOLOGIQUES*

Si l'on considère les caractéristiques biologiques des grossesses interrompues et de celles évoluant normalement, nous retrouvons les données générales énoncées plus haut (établies d'ailleurs en grande partie à partir de ce groupe).

- Sur *19, grossesses interrompues,* 14 ont été surveillées biologiquement.

Les dosages hormonaux préalables témoignent de :
(une insuffisance sévère dans 10 cas
(une double insuffisance modérée dans 2 cas.
Une insuffisance modérée du 3ème degré dans 2 cas.

- *Sur 67 grossesses évoluant normalement,*

- 36 d'entr'elles présentent une Insuffisance sévère à un moment quelconque de leur évolution.

On est donc frappé à la simple lecture des résultats, de la *fréquence des Insuffisances Folliculiniques Sévères dans le déroulement d'une gestation*. Compte tenu des interruptions c'est le cas de 46 grossesses sur 82 soit plus de la moitié.

A ce sujet *3 remarques* nous paraissent importantes :

(1) *Cette insuffisance sévère* se manifeste la plupart du temps *sous traitement hormonal*. Sa constatation est le point de départ d'une intensification de l'hormonothérapie.

(2) Elle est *isolée et transitoire*, dans la grande majorité des cas d'évolution favorable. Le relèvement des courbes d'élimination en est le témoin.

(3) Les *insuffisances sévères des premières semaines* de la gestation *semblent les plus graves*.

Si elles dépassent le cap du 1er trimestre, le pronostic est gravement compromis.

En définitive, notre enquête sur les <u>circonstances biologiques de déroulement de ces différentes grossesses</u> peut se *résumer* en ces termes.

(1) - La majorité des interruptions va de pair avec une Insuffisance d'élimination sévère.

(2) - L'existence d'une Insuffisance Folliculinique Sévère à un moment donné de la grossesse, est compatible avec l'évolution surtout si elle est tardive, isolée et transitoire.

(3) Enfin, il est possible de considérer une élimination hormonale normale, comme un signe biologique de valeur, témoin de la vitalité foeto placentaire. (Aucune interruption avec élimination normale).

EN RESUME

Au terme de cette analyse, nous nous trouvons en face d'un groupe d'observations possédant une certaine unité et pour lesquelles *les données cliniques et biologiques nous ont apporté :*

(1) - *des éléments de diagnostic.*
en précisant la fréquence des insuffisances d'élimination hormonale , souvent graves (Insuffisances Sévères)

(2) *des éléments de pronostic*

_ *d'ordre clinique* :

Association ou non de métrorragies, Nombre d'antécédents pathologiques (mais ce facteur est beaucoup moins déterminant qu'en l'absence de traitement.)

_ *d'ordre biologique* :

Valeur des taux d'élimination urinaire . Ceci est particulièrement probant dans les cas extrêmes ou double Insuffisance Sévère et taux normaux permettant de penser l'un, interruption probable, l'autre: évolution ultérieure.

Reste donc à préciser le :

3 - *PROBLEME DE L'EFFICACITE THERAPEUTIQUE*

Toutes nos malades ont été soumises à un traitement précoce et adapté à la forme et au degré d'insuffisance hormonale.

Le plus souvent :

- une insuffisance folliculinique modérée justifiait des taux quotidiens de 10 ou 20 mgr de Stilboestrol
- une insuffisance sévère des taux de 30. 40 mgr
- l'apport de Progestérone était assuré par une injection hebdomadaire de Progestérone retard.

Nous ne possédons pas de preuve catégorique et univoque de l'efficacité thérapeutique ; et ceci pour plusieurs raisons :

- parce qu'il s'agit le plus souvent d'un problème de traitement préventif, et que la constatation d'antécédents pathologiques n'implique leur répétition que dans une certaine mesure ,
- parce qu'il est difficile et même injustifiable, surtout dans les cas de grosse pathologie, de constituer des cas "témoins" c'est-à-dire privés de toute protection hormonale.

En définitive, dans le cas de nos observations tout du moins, *l'impression d'efficacité thérapeutique sera la résultante de 2 groupes d'arguments* _ numériques et-cliniques.

(1) - *Arguments d'ordre numérique* -

C'est la comparaison déjà citée avec les statistiques établissant les pourcentages de cures spontanées en fonction du nombre d'antécédents, et l'intérêt tout particulier du groupe dit de grosse pathologie, c'est-à-dire, avec antécédents de Fausses couches supérieures à 3

6 malades - un total de 30 Fausses couches antérieures et 2 grossesses menées à terme

(2 d'entr'elles ont eu 5 fausses couches chacune et aucune grossesse à terme).

Pour chacune d'elle, première grossesse surveillée et traitée égale évolution sans incident jusqu'au terme.

Il y a là une concordance pour le moins remarquable. Elle ne constitue pas une preuve catégorique, mais donne à l'apport thérapeutique un préjugé nettement favorable.

A titre d'exemple, nous citerons deux de nos observations.

Mme. E.

Cette jeune femme a 36 ans.

Passé obstétrical très lourdement chargé puisque comportant uniquement des fausses couches, 5 au total, échelonnées entre les années 1951 et 1956 et toutes survenues vers 2 mois 1/2, 3 mois.

1956. Première consultation dans le Service. Pas de grossesse en cours, d'où possibilité d'établir un bilan clinique, radiographique, histologique minutieux.

Ce bilan s'avère négatif. Il ne revèle aucune cause d'ordre local ou général explicative de ces avortements à répétition.

Aucune anomalie endocrinienne décelable cliniquement : il s'agit d'une femme petite empâtée au morphogramme normal. Les cycles tout d'abord longs et variables se sont tout à fait normalisés dès le mariage.

Les autres investigations biologiques nous apportent les données suivantes :

- élimination normale des 17 Cétostéroïdes (7 mg. par 24 H.)
- groupe sanguin O, Rh + - BW négatif.

Localement, une hystérographie élimine l'existence de malformations utérines et une biopsie affirme la structure normale de l'endomètre.

Peu après août 1956, troisième grossesse, suivie à la consultation du Service.

A deux mois, une métrorragie discrète, puis tout rentre dans l'ordre. Dès lors, on prescrit sans dosage préalable un traitement hormonal d'épreuve : STILBOESTROL 20 mg. par jour, LUTOCYCLINE 50 mg. par semaine.

Les doses de Stilboestrol sont réduites à 5 mg. par la malade (effet nauséeux) puis remplacées par des suppositoires.

Spontanément, interruption de la grossesse à la 12ème semaine. Un dosage hormonal préalable révélait une excrétion insignifiante des stéroïdes urinaires (double insuffisance absolue).

Donc, traitement mal suivi, doses insuffisantes. Echec.

1958 avril. Nouvelle grossesse.

Double surveillance clinique et biologique. Dès les premières semaines et tout au long de la gestation, dosages réguliers des stéroïdes urinaires permettant de comparer les courbes d'élimination aux courbes normales.

Le premier dosage antérieur à tout traitement, témoigne d'une excrétion satisfaisante des 2 catégories des stéroïdes urinaires (70 % des valeurs normales).

Par la suite, les courbes d'élimination sont normales.

En conclusion, aucune anomalie majeure de l'excrétion des stéroïdes.

Le traitement hormonal régulièrement suivi comportait :

une injection de GONADOTROPHINE CHORIONIQUE en début de grossesse (5.000 unités).

LUTOCYCLINE 50-OVOCYCLINE 10 par semaine puis tous les 10 jours,
20 mg. de STILBOESTROL de la 10ème à la 16ème semaine,
25 mg. de la 16ème semaine à la fin.

Parallèlement, la grossesse a présenté un déroulement clinique normal. Une très discrète métrorragie sans phénomène accompagnateur au 7ème mois comme seul incident.

Une césarienne systématique à la 38ème semaine met au jour un enfant vivant pesant 3 Kg. 460.

Mme. T... 38 ans.

Six grossesses antérieures dont 5 spontanément interrompues avant le 3ème mois. Seule la dernière est menée à terme sans traitement. Malheureusement, un accouchement laborieux nécessitant une extraction par forceps se termine par l'expulsion d'un enfant mort-né.

La cause de cette répétition d'avortements spontanés échappe à l'investigation clinique et biologique.

Statique et morphologie utérine sont normales, cycles menstruels (28/4) et morphogramme témoignent d'un fonctionnement endocrinien harmonieux. Par ailleurs le gr. sanguin maternel est étranger aux accidents puisque Rh positif. Le BW est négatif.

Janvier 1958. Nouvelle grossesse de 3 mois.

A partir de ce moment instauration d'un traitement hormonal et surveillance étroite de cette grossesse au point de vue clinique et biologique.

Surveillance clinique.

Elle nous mettra en présence d'une grossesse d'évolution entièrement normale, avec un développement utérin en rapport avec l'âge de la grossesse, l'apparition des BDCF en leur temps, et l'engagement du pôle inférieur en fin de grossesse.

Un seul incident minime au 7ème mois : une métrorragie discrète et indolore. Elle est isolée sur le plan clinique, mais correspond à un léger fléchissement du taux des stéroïdes urinaires. Ce parallélisme était à signaler.

Surveillance biologique.

Les premiers dosages (14ème semaine) nous mettent en présence d'une insuffisance folliculinique sévère qui persistera malgré le traitement jusqu'à la 20ème semaine. Les lutoïdes accuseront eux-mêmes un grave fléchissement.

Nous assistons par la suite à une ascension progressive des courbes.

Signalons toutefois :

- une cassure lors de la 30ème semaine, particulièrement évidente dans la courbe des phénolstéroïdes.
- une chute de la prégnandiolurie aux approches du terme.

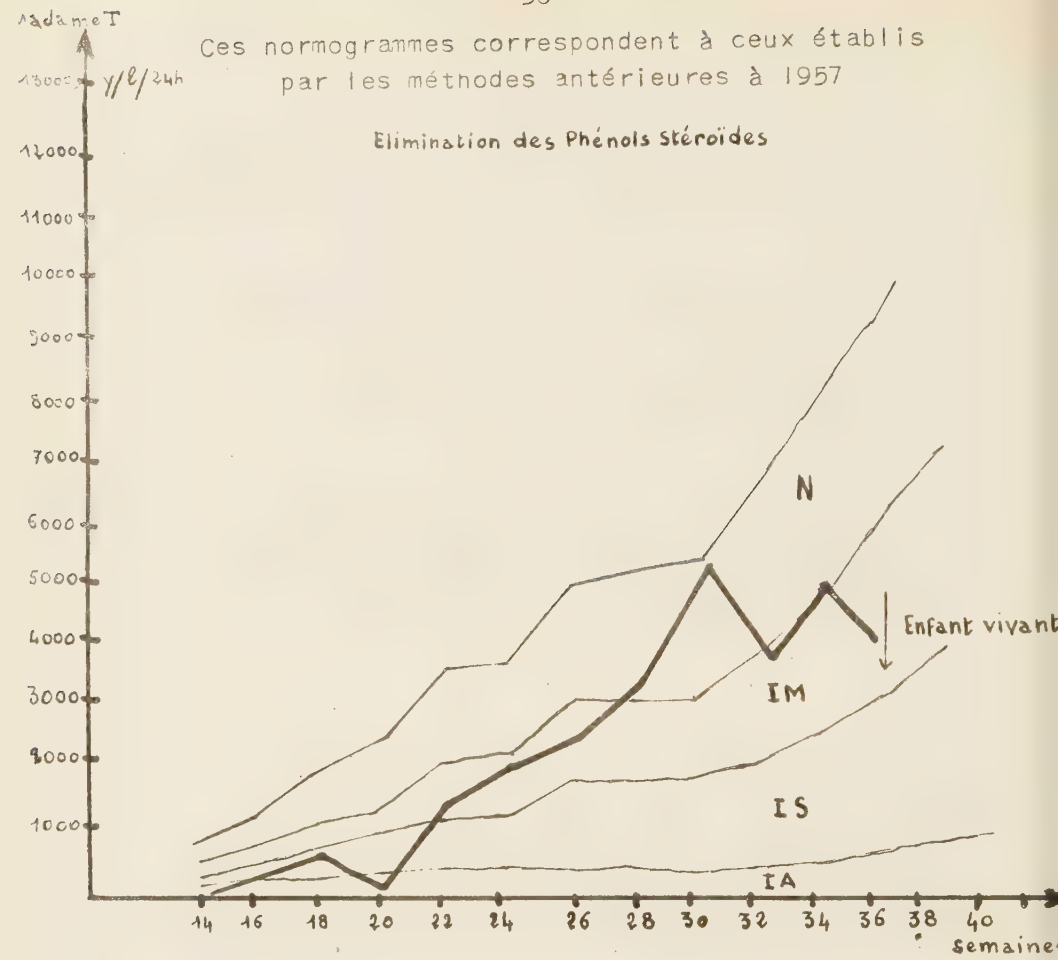
Durant tout ce temps :

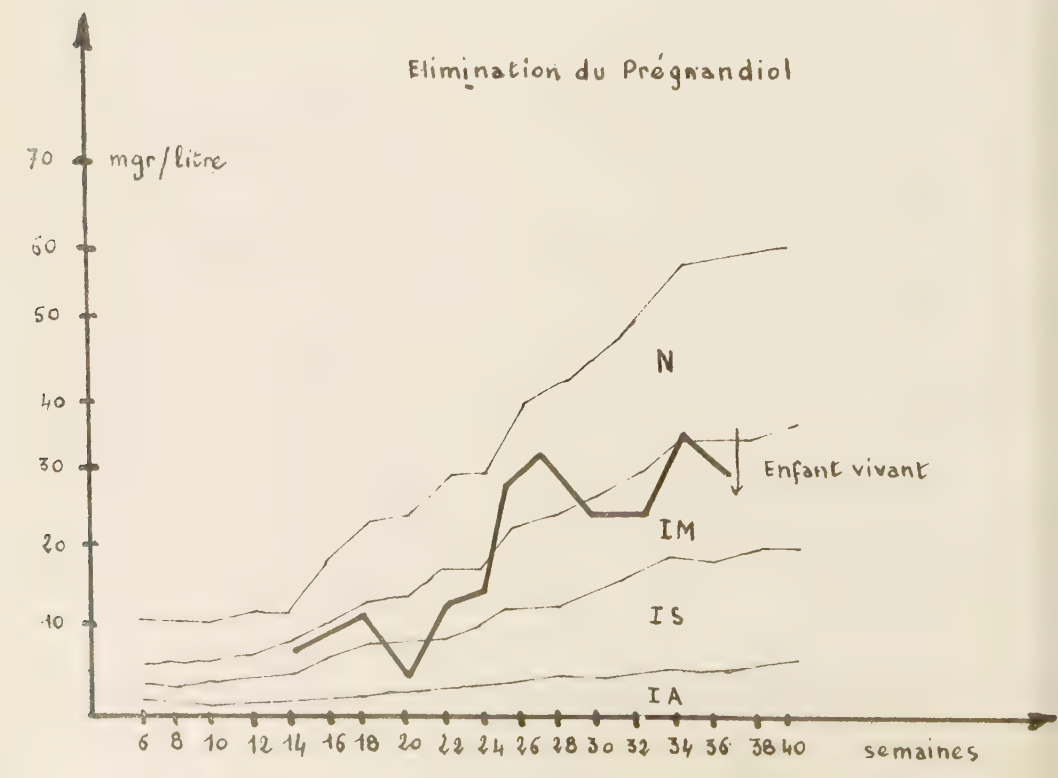
administration régulière et constante de LUTOCYCLINE 50-OVOCYCLINE 10 par semaine

et augmentation progressive de la posologie du STILBOESTROL en fonction des résultats des dosages urinaires.

Au 9ème mois, césarienne systématique. L'enfant, une fille crie aussitôt, le placenta est de structure normale.

Ces normogrammes correspondent à ceux établis par les méthodes antérieures à 1957





(2) - *Sur le plan de la simple observation clinique,*

3 autres cas nous paraissent également significatifs.

a) *2 grossesses successives* survenues chez 2 malades présentant un antécédent de Fausse couche.
Dans chacun des cas, la première grossesse traitée évolue favorablement, la 2ème, en l'absence de traitement se termine par un abortum spontané.

b) Nous relaterons également une *troisième observation* où nous avons eu une impression très nette de rapport de cause à effet entre : amélioration des taux normaux, consolidation clinique d'une part et apport thérapeutique d'autre part.

Mme L... 30 ans. 1 fausse couche.
2ème grossesse surveillée dès le début.
D'emblée, Insuffisance hormonale sévère, folliculinique et lutéale, qui persiste malgré une hormonothérapie adaptée.
(Stilboestrol 5 mgr x 2 semaines
10 mgr x 2 semaines).
A la 12ème semaine, augmentation importante des doses de Stilboestrol (40 mgr) remplacement de la Progestérone Retard par du lutogyl biquotidien.
Peu après, ébauche de redressement des taux d'élimination. Elle se précisera par la suite, en même temps que la grossesse évoluera cliniquement jusqu'au terme.

Cette observation ne saurait, elle non plus, prétendre à une valeur de preuve. Ce parallélisme n'en était pas moins intéressant à signaler, comme s'intégrant dans notre faisceau d'argumentation.

En définitive, plusieurs faits nous ont à plusieurs reprises donné l'impression très nette d'une action protectrice du traitement. Ils confirment notre *attitude thérapeutique*

- surveillance biologique de toute grossesse précédée d'interruption et apport hormonal adapté à la forme et au degré d'insuffisance hormonale.

Et ceci nous semble devoir être maintenu malgré les *échecs et les contradictions,* qui semblent parfois remettre tout en question.

Car il y en a, et nous en avons retrouvé dans nos observations :

(1) - *19 interruptions* qui posent toutes le problème de l'échec du traitement car toutes nos grossesses se déroulaient sans apport hormonal (14 évaluées biologiquement).

(2) - 9 *interruptions* avec des *insuffisances modérées* d'élimination.

(3) - *Echec d'un traitement qui avait au préalable réussi* dans un cas, en apparence, cliniquement et biologiquement semblable.

(4) - *Persistance d'une insuffisance hormonale* sévère, installée dans les premières semaines et *insensible à l'apport hormonal.*

Il ne nous semble pas logique d'opposer le second groupe au premier pour diminuer d'autant la valeur globale du traitement hormonal.

Les échecs doivent au contraire permettre une auto critique et un approfondissement de la question.

1 - Une auto critique en effet, car il est possible de se demander si, dans certains cas, l'interruption n'est pas attribuable à une erreur de conduite thérapeutique.

Il se peut en effet que parfois, un retard apporté au traitement, un apport hormonal trop faible au départ, aient permis l'installation d'une insuffisance hormonale irréductible.

Il y aurait donc intérêt, dans les cas de grosse pathologie où l'anomalie biologique semble elle aussi récédivante en forme et en intensité, à commencer l'hormonothérapie avec des doses d'emblée assez élevée, sans attendre le résultat des dosages.

D'autre part, dans un cas particulier, où 2 grossesses survenues chez une même malade avaient évolué différemment, on note dans le cas d'évolution favorable, l'administration de gonadotrophine chorionique en début de grossesse. Est-on en droit d'en tirer une conclusion? On sait que la gonadotrophine avait été préconisée par certains auteurs.

Certains facteurs étiologiques enfin ont pu passer inaperçus. Nous pensons en particulier à l'incidence du facteur thyroïdien qui, pour certains auteurs, mériterait une exploration systématique.

2 - Un approfondissement du problème.

Nous sommes en effet désormais en présence de 2 groupes d'observations :

A - l'un où le disfonctionnement endocrinien semble prédominant, comme tend à le prouver le critère d'efficacité thérapeutique,

B - l'autre qui donne nettement l'impression d'une discordance entre étiologie et traitement et de troubles plus profonds et plus constants, où l'apport hormonal n'est que de peu de secours. C'est la porte ouverte à d'autres étiologies, à d'autres armes thérapeutiques aussi.

Et nous abordons de ce fait, le dernier point de notre étude : le *problème étiopathogénique* c'est-à-dire les rapports de causalité entre disfonctionnement endocrinien et symptomatologie clinique.

Qu'il y ait une intrication étroite entre signes cliniques et anomalie endocrinienne, de nombreuses données de nos observations le prouvent :

1/ Pourcentage des avortements en rapport direct avec le degré d'insuffisance hormonale,
2/ Précession des troubles cliniques par l'anomalie biologique,
3/ Effets du traitement endocrinien substitutif.

Mais il est de plus en plus admis qu'il s'agit là d'un disfonctionnement endocrinien secondaire à une cause anatomophysio-pathologique plus profonde, reproductible ou permanente.

JAYLE posait le problème d'un *disfonctionnement endocrinien préexistant à la gestation.*

1/ - *Son intervention demeure possible mais limitée.*
Sur l'ensemble de nos observations 10 malades présentaient quelques signes de disfonctionnement endocriniens, évoquant
- soit une hypofolliculinie (8 cas) (oligomenorrhée, hypoplasie utérine, retard d'ovulation)
- soit un hypersurrenalisme (2 cas) (augmentation des 17 cétostéroïdes, signes de virilisme).

2/ - *Nous rapportons par contre* un groupe d'observations assez significatif.

12 grossesses surveillées en raison de signes cliniques ou d'antécédents pouvant faire suspecter un disfonctionnement endocrinien (ovariectomie - stérilité) préexistant à la gestation.

- 12 explorations hormonales complètes au cours du premier trimestre :
  aucune Insuffisance Sévère
  4 Insuffisance Modérées
  8 taux normaux.

C O N C L U S I O N S :

Nous avons ainsi relaté les données de nos observations concernant leurs caractéristiques cliniques et biologiques et l'incidence du traitement.

Compte tenu des éléments positifs et négatifs, il nous semble possible de résumer notre étude en ces termes.

En face d'une grossesse menacée d'avortement, avec bilan hormonal perturbé, des imprécisions persistent sur l'étiologie réelle de cet accident, sur le pronostic, sur l'efficacité thérapeutique.

Mais s'il est rarement possible et jamais recommandé de porter un jugement de certitude absolue, il reste tout à fait légitime d'espérer des dosages hormonaux, un élément du pronostic, et de l'hormonothérapie, une protection de la grossesse en cours.

II - GROUPE des ACCOUCHEMENTS PREMATURES

Beaucoup moins étendu que le précédent, il comprend :

- *20 observations* de grossesses survenues après une ou plusieurs interruptions postérieures au 6ème mois, certaines associées à des fausses couches.
- *6* grossesses avec signes cliniques évoquant une menace d'Accouchement Prématuré.

Nous établissons les mêmes rapports numériques que dans le groupe précédent.

Ils s'inscrivent également en 2 tableaux :

A - *Nombre d'interruptions en fonction du nombre d'antécédents*

un Accouchement Prématuré dans les antécédents :	8 cas	2 AP	25 %
2 Accouchements Prématurés (ou A.P. et une F.C.	7 cas	3 AP	42 %
3 Accouchements Prématurés (ou A.P. + F.C.)et plus	5 cas	5 AP	100 %

B - *Rapport entre degré d'Insuffisance hormonale et évolution ultérieure.*

	1er TRIMESTRE		2ème TRIMESTRE
	INSUFFISANCE SEVERE		
= 75 %	6 AP sur 8 cas	N I	2 AP sur 7 = 28 %
	INSUFFISANCE MODEREE		
= 20 %	1 AP sur 5 cas		1 AP sur 2 cas
	TAUX NORMAUX		
	0 AP sur 7 cas		3 AP sur 4 cas = 75 %

Les pourcentages ont évidemment une valeur bien moins significative que dans le groupe précédent, parce que établis sur un nombre inférieur de cas.

Cependant, certains éléments d'ordre clinique et biologique retiennent d'emblée l'attention. Ils caractérisent ce groupe d'observation et semblent l'opposer au groupe précédent.

I - *AU POINT DE VUE CLINIQUE*

- *Gravité du pronostic* -

10 Accouchements prématurés sur 20 cas. Un tel pourcentage n'avait jamais été enregistré dans aucune des catégories précédentes.

- *Rôle aggravant du nombre d'antécédents pathologiques* -

8 cas avec un AP préalable : 2 AP
7 cas avec 2 AP (ou 1 AP et 1 FC) : 3 AP
5 cas avec plus de 3 interruptions (AP et FC) : 5 AP.

Ce dernier groupe est le plus intéressant à étudier. Il se distingue par :

- la gravité de son pronostic
- l'intrication, pour la 1ère fois retrouvée, d'antécédents de fausses couches et d'accouchements prématurés.

En effet, tandis que dans la grande majorité des cas, une femme présente toujours la même forme d'accident (un seul accouchement prématuré sur les 87 cas de fausses couches) ici par contre, la zone dangereuse semble s'étendre à toute la gestation et l'interruption s'avère possible n'importe quelle époque.

La gravité du pronostic, l'inefficacité apparente du traitement, plaident donc en faveur d'une entité morbide assez particulière où le disfonctionnement endocrinien n'est qu'un élément étiologique secondaire.

II - *SUR LE PLAN BIOLOGIQUE*

Dans le cadre de nos observations, nous avons à signaler une *opposition très nette entre la signification pronostique* des dosages hormonaux du *premier* et du *2ème trimestre*.

A - *Au cours du 1er trimestre* -

Valeur des taux hormonaux et évolution ultérieure se présentent avec le même parallélisme que dans le groupe des fausses couches.

8 grossesses avec Insuffisance sévère (folliculinique dans 7 cas sur 8) :

- 6 accouchements prématurés

5 grossesses avec Insuffisance modérée :

- 1 accouchement prématuré.

B - Au cours du *2ème trimestre*, par contre,

Nous nous trouvons, pour la première fois tout au long de nos explorations hormonales, en face d'une donnée biologique nouvelle :

3 éliminations normales précédant de très peu une interruption. Cette dernière remarque porte sur un trop petit nombre de cas pour permettre une discrimination catégorique entre les 2 groupes pathologiques, Fausses couches et Accouchements prématurés.

Elle était cependant à signaler, ne serait-ce que pour sa concordance avec les constatations générales des différents auteurs.

L'incidence hormonale dans les interruptions prématurées de grossesse, spécialement lors des *Avortements tardifs* du 2ème trimestre est bien moins constante que dans le groupe des fausses couches.

- Dans le même ordre d'idée, *le rapport entre trouble hormonal du premier trimestre et accouchement prématuré* est bien difficile à définir, surtout lorsque l'interruption est immédiatement précédée d'une élimination hormonale normale.

Signalons cependant que, dans la plupart des cas, nos malades avaient eu aussi des antécédents de fausses couches.

Il semblerait donc que toute la période de la gestation soit menacée par une cause pathologique permanente, dont le déséquilibre hormonal localisé au premier trimestre, n'est qu'un reflet passager.

- Par ailleurs, 6 dosages ont été effectués en raison d'une *menace clinique* d'interruption (contractions-métrorragies)
  - 4 témoignent d'une Insuffisance folliculinique Sévère
  - 2 attestent une Insuffisance modérée, (l'un d'entre eux précède l'interruption.)

Il nous est difficile de tirer des *conclusions d'ordre général* de ces quelques données.

Nous ***RESUMERONS*** *seulement nos observations en ces termes.*

Nous nous sommes trouvés en présence d'un groupe d'observations relatant le déroulement clinique et biologique de 20 grossesses survenues après un ou plusieurs accouchements prématurés.

Les éléments caractéristiques en étaient :

- 1 - au point de vue clinique

La gravité du pronostic, proportionnelle semble-t-il au nombre d'antécédents et peu influencée en apparence par le traitement.

- 2 - au point de vue biologique

La discordance entre données cliniques et biologiques, c'est-à-dire entre évolution et valeur d'élimination hormonale.

La constatation d'un équilibre hormonal satisfaisant n'exclut pas l'interruption, ce qui laisse supposer l'intervention d'un autre facteur sans retentissement endocrinien.

Cette dissociation a déjà été signalé par d'autres auteurs.

A notre avis, il n'est pas sans intérêt de l'avoir retrouvé sur un nombre relativement restreint de cas.

OBSERVATIONS DE GROSSESSES PRECEDEES DE UN OU PLUSIEURS ANTECEDENTS DE MORT FOETALE

Ce groupe d'observations s'adresse à des femmes ayant présenté dans leur passé obstétrical, un ou plusieurs antécédents de mort foetale.

Bien que numériquement peu important (10 cas) il présente, par une fraction de ses observations, un intérêt très réel

En effet, sur un total de 70 dosages, 62 appartiennent à 6 grossesses qui se trouvent ainsi "testées" sous l'angle biologique, tout au long de leur déroulement.

Ainsi se justifie notre classification en 2 sous groupes.

A - 1er groupe : 4 cas.

Les renseignements biologiques y sont pauvres : un seul, 2 au maximum dosages hormonaux pour chaque grossesse ne permettant pas de porter des conclusions valables.

Un fait nous semble cependant devoir être signalé :

Dans l'une des grossesses, les dosages hormonaux témoignent d'une élimination normale tant au début qu'à la fin de la gestation.

Or, dans ce cas, l'antécédent de mort foetale semblait être dû à une cause uniquement mécanique (noeud serré) excluant tout disfonctionnement endocrinien primitif.

B - Le 2ème groupe d'observations est beaucoup plus riche d'enseignement :

6 observations appartenant à 3 malades, c'est-à-dire :

- surveillance de 2 grossesses successives chez une malade
- " " 3 " " chez l'autre
- " " 1 " chez la troisième.

Leur intérêt se situe sur de multiples plans:

a/ *Intérêt clinique* :

né de la diversité des formes évolutives.

Chez 2 de nos malades en effet, nous avons assisté à l'évolution différente de 2 grossesses successives et ceci en dépit d'une surveillance biologique et thérapeutique analogue.

- Dans l'un des cas :
  - 1ère grossesse traitée : accouchement à terme d'un enfant vivant
  - 2ème grossesse traitée : accouchement prématuré d'un foetus macéré
- Dans l'autre cas, évolution chronologiquement inverse
  - 1ère grossesse traitée, interrompue
  - 2ème, évoluant normalement.

b/ *Intérêt biologique.*

La répétition bimensuelle des dosages hormonaux permet d'évaluer le fonctionnement endocrinien de chaque grossesse, tout au long de son déroulement.

Leur traduction graphique exprimera en les visualisant les caractères biologiques propres à chacune d'elles.

C'est à l'intersection de ces 2 plans, que se situe l'apport de nos observations.

En effet, dans chacun des cas, nous avons constaté (un parallélisme très net entre données cliniques et données biologiques.) Il peut se résumer ainsi :

- lors des interruptions prématurées avec mort foetale : taux hormonaux des 2 catégories de stéroïdes très bas (insuffisance sévère), absence de redressement des courbes.
- lors des évolutions normales : élimination hormonale satisfaisante ou du moins normalisation rapide et stable des taux hormonaux.

Cette opposition est d'autant plus significative qu'elle se produit chez une même malade.

Nous la précisons en analysant plus en détail nos observations.

A cet égard, la comparaison des différentes courbes d'élimination est particulièrement frappante.

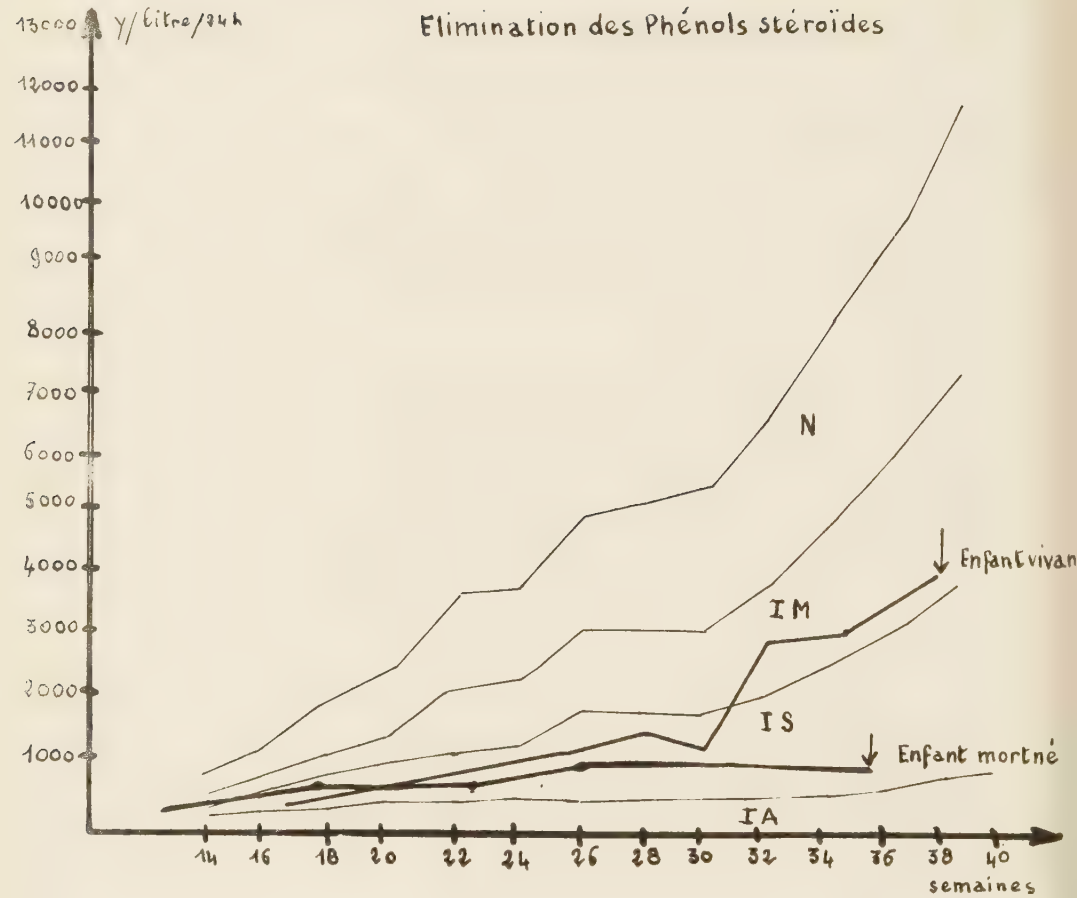
Mme D.... 32 ans.

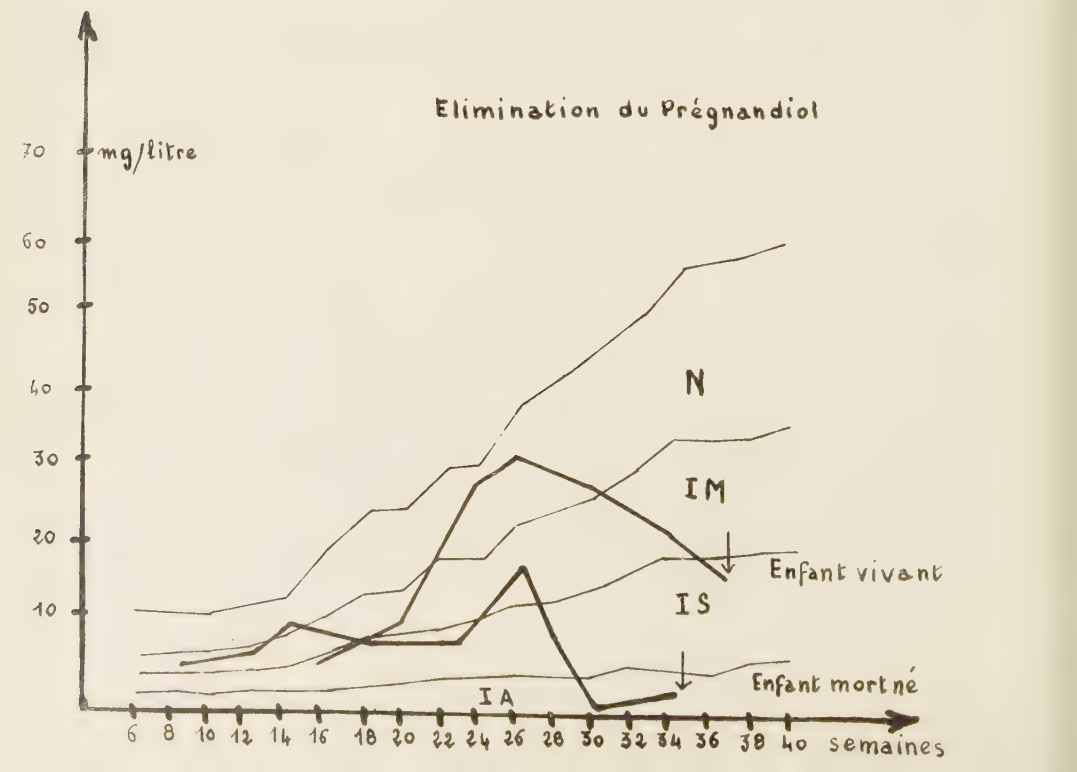
Les seuls antécédents pathologiques sont d'ordre obstétrical, 3 accouchements prématurés, entre 7ème et 8ème mois.
Seul le premier enfant était vivant. Les 2 autres morts in utéro, soit au début du travail, soit quelques jours auparavant.

La répétition de ces accidents, leur constance, ne trouvent aucune explication dans les causes habituelles de mort foetale.

Pas d'autoanticorps BW négatif pas de diabète
Pas de néphropathie

Madame D


Elimination des Phénols stéroïdes
γ/litre/24h
13000
12000
11000
10000
9000
8000
7000
6000
5000
4000
3000
2000
1000
N
IM
IS
IA
Enfant vivant
Enfant mort né
14 16 18 20 22 24 26 28 30 32 34 36 38 40
semaines


Elimination du Prégnandiol
mg/litre
70
60
50
40
30
20
10
N
IM
IS
IA
Enfant vivant
Enfant mort né
6 8 10 12 14 16 18 20 22 24 26 28 30 32 34 36 38 40 semaines

Deux nouvelles grossesses (1956-1958) (4ème et 5ème grossesse).
Bien que toutes deux surveillées au point de vue clinique et biologique, et soumises à un traitement hormonal, elles évoluent différemment :
la 4ème normalement jusqu'au terme avec enfant vivant mais petit,
la 5ème est interrompue à 7 mois, le foetus étant mort depuis plusieurs jours.

Ce sont leurs caractéristiques cliniques, thérapeutiques et biologiques, que nous présentons.

4ème grossesse 1956

Aspect clinique	*Aspect biologique*
- Déroulement parfaitement normal. Accouchement provoqué à l'époque du terme. Enfant vivant pesant 2 Kg. 450.	- Insuffisance folliculinique sévère jusqu'à la 28ème semaine. Mais dès lors, relèvement notable des taux. La courbe exprime une insuffisance modérée.
- Traitement : Lutocycline 50 tous les 10 jours. - Stilboestrol (suivant le schéma des Smith).	- Taux des lutoïdes normaux ou modérément insuffisants.

5ème grossesse 1958

Données cliniques	*Données biologiques*
- Evolution satisfaisante durant le premier trimestre. Dès le 4ème mois, lenteur du développement du corps utérin. Au 6ème mois, probabilité de mort foetale. HU = 19, BDCF incertains. Au 7ème mois, interruption. Le foetus était macéré.	- Taux d'oestrogènes, constamment dans la zone d'insuffisance sévère. Aucune ébauche de redressement de la courbe.
- Traitement : -Lutocyline 50 tous les 10 jours. -Stilboestrol: Doses moins progressives que précédemment.	- Taux de prégnandiol à 35 % des valeurs normales jusqu'à la 26ème semaine. Puis effondrement brutal dans la zone d'insuffisance absolue.

Signalons que, dans les 2 cas, la valeur physiologique du placenta était très altérée par l'existence de zones infarcies qui en diminuaient considérablement la valeur fonctionnelle.

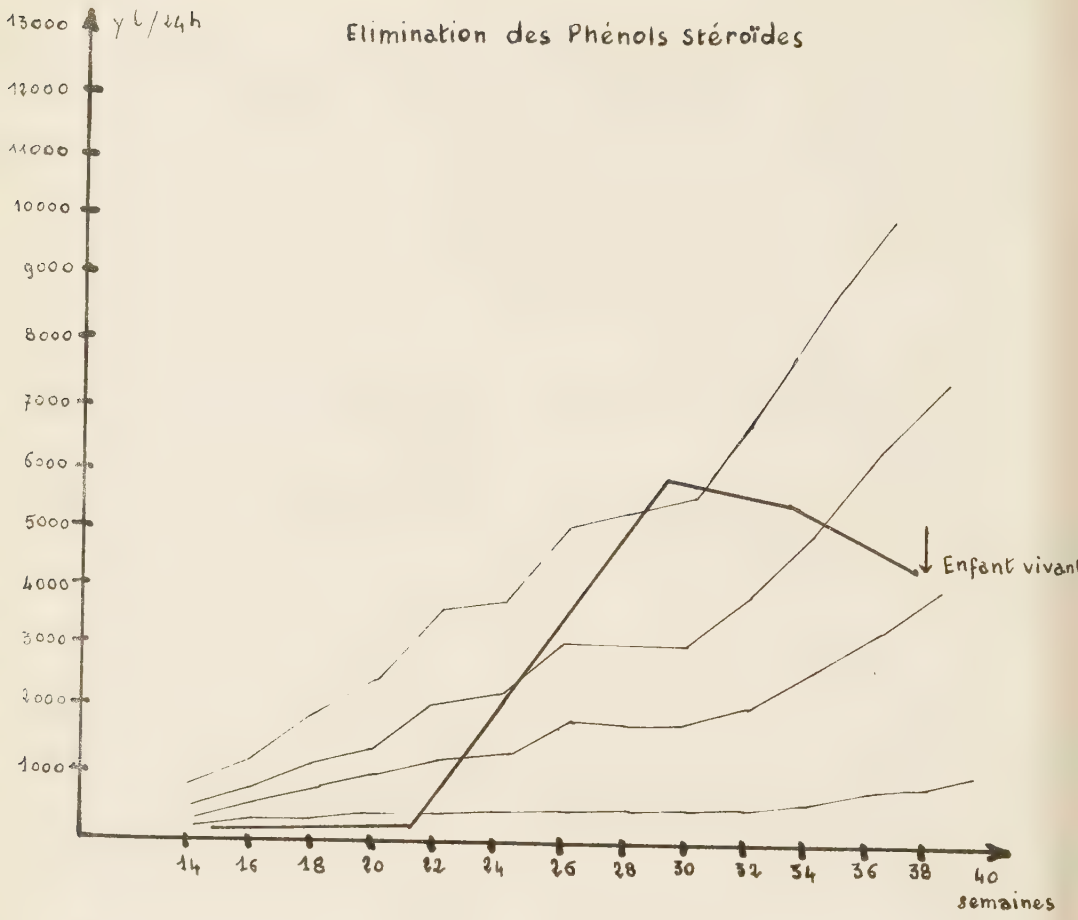
Mme A...
2 antécédents de mort foetale. Aucune autre grossesse menée à terme. Comme dans le cas précédent, aucune cause explicative ni d'ordre biologique, ni d'ordre clinique.

3 grossesses successives ont été surveillées chez cette malade. Le parallélisme entre données cliniques et biologiques est le même que dans l'observation précédente.

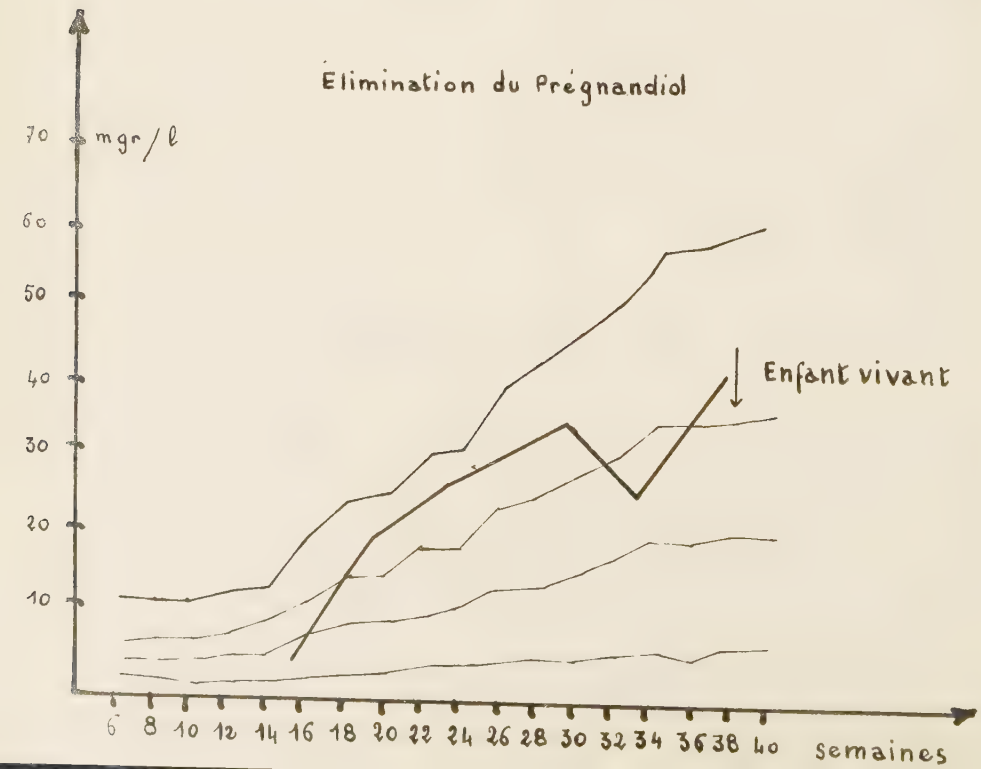
3ème grossesse : Echec thérapeutique, puisque interruption au 8ème mois et mort foetale.
Le dosage des lutoïdes (le seul effectué) témoigne, dès le 2ème trimestre, d'une sévère insuffisance d'élimination.
La courbe est aplatie et proche de la ligne des abcisses.

Madame V

Elimination des Phénols stéroïdes



Elimination du Prégnandiol



4ème et 5ème grossesse :

Evolution clinique entièrement satisfaisante. Aucun incident, aucune menace, jusqu'à l'accouchement à terme d'un enfant vivant.

Tous les dosages hormonaux pratiqués au long de ces 2 dernières grossesses témoignent d'une élimination normale ou subnormale des 2 groupes de stéroïdes.

Même remarque chez Mme V...
2 antécédents de mort foetale.

La 3ème grossesse surveillée et traitée arrive à terme.

Elle se caractérisera, sur le plan biologique, par une normalisation progressive des taux d'élimination, qui, de la zone d'insuffisance sévère, passeront aux alentours du 4ème mois dans les zones normales ou d'insuffisance modérée. (confert courbes).

Ces quelques faits d'observation peuvent se RESUMER ainsi :

- une élimination hormonale sévèrement déficiente, et qui reste telle tout au long de la gestation, est un signe biologique de grande valeur de l'arrêt du développement foetal.

- par contre, un redressement même tardif des courbes d'élimination hormonale semble être garant d'une vitalité foetale normale.

Il n'est pas possible de généraliser des conclusions à partir de ces quelques observations.

Néanmoins, ces données présentent un intérêt très réel et ceci pour de multiples raisons.

- Elles correspondent à des faits d'observation et de ce fait, ont une valeur propre,
- elles s'inscrivent dans toute la série des constatations cliniques et biologiques faites par les différents auteurs,
- elles aboutissent aux mêmes conclusions.

En effet, les renseignements fournis par les dosages hormonaux, ont amené *l'ensemble des auteurs à admettre les conclusions suivantes :*

- en raison des rapports très étroits existant entre la vitalité placentaire et la vitalité foetale, l'élimination hormonale doit être considérée non seulement

comme un reflet mais plus comme un instrument de mesure de l'harmonie foeto-placentaire.

- Le "coefficient d'utilisation oestrogénique" en particulier serait en rapport étroit avec la vitalité foetale.
- En conséquence, tout traitement qui tendra à normaliser cette sécretion hormonale, devra être considéré comme eutrophique pour le foetus.

Il est certain que ceci ne constitue qu'un des aspects de la question : en particulier le *problème étiologique* demeure entier, car cet effondrement hormonal est à considérer comme le signe d'un disfonctionnement plus profond et non comme la cause primitive de la mort foetale.

Nous aboutissons en définitive, aux mêmes CONCLUSIONS que dans le groupe pathologique des Fausses couches.

- Les dosages hormonaux constituent à la fois un signe de pronostic et un guide thérapeutique ;
- La notion d'efficacité thérapeutique s'appuie sur la convergeance d'arguments cliniques et biologiques. Echecs thérapeutiques, absence de preuve formelle, posent autant de questions mais ne sauraient nullement justifier l'abstention thérapeutique.

CONCLUSIONS

Cette étude est consacrée au problème des interruptions de grossesses liées à un disfonctionnement endocrinien. Elle comprend 3 parties :

- un bref rappel des principaux travaux qui ont jalonné la question,
- une vue d'ensemble des données actuelles de l'investigation biologique,
- une analyse, sur le double plan clinique et biologique, de 122 grossesses passibles de disfonctionnement endocrinien.

Nous donnerons un bref résumé de ces différents chapitres.

1°/ Les progrès de l'exploration hormonale ont permis d'établir avec certitude, *l'incidence d'un facteur hormonal* dans certains cas d'interruption prématurée de grossesse (Fausses couches - Accouchements prématurés-Mort foetale).

Les dosages hormonaux, bien que s'adressant à des termes ultimes de catabolisme éliminés dans l'urine, sont un reflet très réel du fonctionnement endocrinien, et en permettent l'évaluation.

Les nombreuses statistiques attestent le bien fondé de leur emploi en tant qu'élément :

de diagnostic
de pronostic
et guide thérapeutique.

Dans le cas de fausses-couches en particulier, la valeur de l'élimination hormonale apporte à cette notion, assez hypothétique au début, fondée seulement sur les données de la physiopathologie comparée et de l'observation clinique, un critère biologique de valeur.

Il semble en effet de plus en plus admis que la participation du facteur hormonal est prédominante dans l'étiologie des Fausses couches des 3 premiers mois, et beaucoup plus aléatoire dans les cas d'Accouchements prématurés.

2°/ Les méthodes *d'exploration hormonale* s'adressent actuellement aux termes ultimes de catabolisme éliminés dans l'urine.

1 - Ainsi, la *sécretion lutéinique* est évaluée par le dosage couplé :

a) des 6 BS 13 ou glycuronides butylosolubles à PH 13 qui correspondent à la majeure partie des 3 α OH stéroïdes totaux,

b) du Prégnandiol.

2 - L'apport *oestrogenique* est exprimé,

- soit par le taux global des phénols stéroïdes
- soit par leur dosage fractionne :

évaluation partielle des taux (d'oestrone
(oestradiol
(et oestriol

Les auteurs lyonnais qui ont récemment mis au point une méthode de dosage fractionné, attribuent au rapport $\frac{\text{oestrone - oestradiol}}{\text{oestriol}}$, une valeur pronostique majeure.

La technique employée pour nos dosages hormonaux est celle préconisée par JAYLE. Elle présente l'avantage d'une relative simplicité et d'une sensibilité affirmée par de nombreux contrôles statistiques.

3°/ Nous présentons l'analyse de 122 OBSERVATIONS de grossesses suspectes de disfonctionnement endocrinien, en raison de leurs antécédents : Fausses couches
Accouchements prématurés
Mort foetale

et soumises à ce titre à une triple surveillance :
clinique
biologique
thérapeutique.

Nous avons essayé de synthétiser les renseignements fournis par les dosages hormonaux (au total 434 dosages (compte tenu de ceux effectués pour les cas de mort foetale).

A - En ce qui concerne *la valeur pronostique du degré d'insuffisance hormonale,*

nous avons vu se distinguer une distinction très nette entre les 3 groupes cliniques :

Fausses couches
Mort du foetus in utero
et Accouchements Prématurés.

- Dans *les 2 premiers cas,* valeur de l'élimination hormonale et évolution ultérieure sont en relation étroite, en particulier dans 3 circonstances :
  - lorsque les taux sont normaux : 100 % d'évolution ultérieure,
  - lorsqu'ils expriment une double insuffisance sévère : 80 % d'interruption,
  - lorsqu'ils affirment la persistance d'une insuffisance sévère, malgré l'apport de l'hormonothérapie.

De plus, les taux d'élimination urinaire nous ont semblé à plusieurs reprises, un reflet fidèle de la vitalité foetale.

- *Dans le groupe des Accouchements prématurés,* par contre, il ne nous a pas été possible d'établir une quelconque relation entre l'élimination hormonale et le pronostic.

Cette opposition trouve par ailleurs un argument supplémentaire dans la répartition des taux d'insuffisance sévère au cours des différents trimestre :

- 23% d'Insuffisance Sévère au cours du 1er trimestre
- 31% " " " 2ème "
- 11% " " " 3ème "

L'incidence du facteur hormonal semble donc prépondérante au cours des 2 premiers trimestres.

B - *Les pourcentages d'évolution ultérieure en fonction de la forme d'insuffisance hormonale,*

sont dans notre groupe en faveur de la gravité majeure de l'insuffisance lutéale. Cette constatation, établie sur un trop petit nombre de cas, est en contradiction avec celle de la majorité des auteurs.

C - L'*Hormonothérapie* trouve sa justification dans de nombreux faits cliniques, en particulier dans la comparaison des pourcentages d'évolution sous traitement hormonal et des pourcentages de cures spontanées. Son rôle protecteur semble prédominant lors des 3 premiers trimestres, dans les grossesses menacées de Fausse couche.

Vu : Le Président,
GUILHEM

Vu : Le Doyen,
LAZORTHES

Vu et permis d'imprimer
Toulouse, le 10 Octobre 1960
Le Recteur,
Président du Conseil
de l'Université,

DOTTIN

BIBLIOGRAPHIE

ABARDANEL : J. Clin. Endoc. 1948. *8*. 615.
ALLEN (WN) WIERGIVER (E) : J. Biol. Chem. 1941. 141. 835.
J. Clin. Endoc. 1950. 10.7.
ASCHEIM (S) ZONDEK (B) : Klim. Woch. 1927. *16*. 1322.
ASTWOOD (EB) JONES (GES) : J. Biol. Chem. 1941. *137*. 397.
The J. of. Endoc. 1954. *56*. 423.
BAULIEU (E) : Actualités endocrinologiques. Edition de Médecine pratique 1960.
BECLERE (C) JAYLE (MF) : CR. Soc. FR. Gyn. 1952. *3*. 117.
BENARD (H) CRUZ-HORN (A) RAMBERI (P) : Ann. Endoc. 1952. *13*. 312.
BENDER (S) : Brit. Med. J. 1948. *1*. 683.
BONDONNY (R) CASTETS (PH) DEMANGE (G) BALLAND (P) : Presse Médicale : 1951.
59. *19*. 367.
BOTELLA LLUISA : Congrès internes Gyn. et Obst. Génève 1954.
Edit. Georges et Cie. p. 682.
La fonction lutéale : Masson. Paris 1954. p. 142.
BORTH (R) : Colloque sur la fonction lutéale. Masson. Paris 1954.
BORTH (R) GSELL (M) et WATEVILLE : Acta. Endocr. 1954. *17*. 22. 30.
BOURGAREL (R) FERRANTI (L) : Gyn. et Obst. 1951. *3*. *2*. 239.
BROWNE (JSL) HENRY (JS) VENNING (EN) : J. Clin. Am. 1937. *16*. 678.
Am. J. Obst. Gyn. 1939. *38*. 927.
BROWN (JB) : The j. of Endoc. 1952. *8*. 3 196. Biochem J. 1955. *60*. 85 .
BURTHIAULT : Gyn. et Obst. 1953. *48*. 206.
CADERAS - de KERLEAU - JALATTE : Gyn. et Obst. 1951. 50. 3. 318.
Am. Gyn. Obst. 1950. 60.
CALKINS : Am. Gyn. Obst. 1950 . 60.
CATTIN : Thèse Méd. Lyon : 1955.
CHARVET : Thèse Méd. Lyon : 1951.
CHEMERY (B) : Thèse Méd. Paris.
COHEN (SL) MARRIAN (GF) : Biochem. J. 1934. *28*. 1603.
Biochem J. 1936. *30*. 57.
COURRIER : Endocrinologie de la Gestation. Paris. Masson. 1945.
COURTOIS (J) et AUBRY : Bull. Med. Soc. Gyn. et Obst. 1954. *1*. 617.
DAVIS (ME) FUGO (HW) : Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 1947. 65. 283. et 66 34.
1948. 69 43.
DAVIS (ME) PLCZT (EJ) : Acta Endoc. 1956. *21*. *3*. 245.
DEVIS (R) : Ann. Endoc. 1951. 12. *3* 451.
DICFALUZY (K) LIEBERMAN (S) RHODS (RDN) : J. Biol. Chem. 1948. *72*. 241.
DOBRINER (K) LIEBERMAN (S) : A Symposium on stéroïd hormones 1950 p. 60.
University of Visconsin Press.
ENGEL (LL) : Recent Progress in hormone research 1950. 5. 535.
J. Biol. Chem. 1950. 185. 1. 225.
EASTMAN : Am. Pract. 1947. 1. 343.
GAUDEFROY (M) WIART (P) : Am. Biol. Clin. 1954. 12. 379.
GRASSET - SENEZE et GAUTHIER : Gyn. Obst. 1954. *53*. 574. 593.
GUTERMAN : J. Clin. Endoc. 1944. *4*. 226. J. Lab. Med. 1948. *33*. 356.
GUTERMAN (HS) et TULSKY : Am. J. Obst. Gyn. 1949. *58*.
HEARD (RDH) SOBEL (H) VENNING (EN) : J. Biol. Chem. 1946. *165*. 69°.
HETCHER (O) ZAFFARONI (H) PINCUS (G) et coll. : Recent progress in hormone
Research. 1951. *6*. 215.
HENRY (R) JARRIGE (P) THEVENET (M) : Bull. Soc. Chim. Biol. 1952. 44. 872.897.
HUBER (D) : Biochem J. 1947. *41*. 609.
HUISNTN'T VELD : Colloque sur la fonction lutéale. Paris. Masson. *1954*.
JAYLE (MF) GREPY (O) WOLF (P) : Bull. Soc. Chim. Biol. 1943. *25*. 308.
JAYLE - LACOMME - CREPY (O) JUDAS (O) : Ann. Endoc. 1948. *93*. 16.

JAYLE (MF) CREPY (O) JUDAS : Ann. Endoc. 1950. *2*. 2 97.
JAYLE (MF) : Bull. Soc. Fr. Gyn. Obst. 1951. *3*. 5. 575.
Exp. annuels. Bioch. Médicale. Paris. Masson. 1952. *14*. 189.
Presse Médicale : 1952. *60*. 18. 377 et *23*. 492.
Traité de Pathologie chimique. Paris. Masson. 1952.
JAYLE (MF) et CREPY (O) : Ann. Biol. Clin. 1952. *10*. 2. 44 et 65.
Ann. Endoc. 1953. *14*. 1.74.
JAYLE (MF) : Sem. Hop. PARIS : 1953. *29*. 1790. Médécine et Laboratoire: 1954. *34*. 167.
JAYLE (MF) CREPY (O) : Colloque sur la fonction lutéale. Paris. Masson. 1954.
JAYLE (MF) SCHAPIRA (G) : Précis de Chimie physiologique et séméiologique. Paris. Masson. 1956.
JAYLE (MF) : Gyneco. Prat. 1956. 7. 1.
JAYLE (MF) CREPY (O) MESLIN (F) : Bull. Soc. Chim. Biol. 1956. *38*. 505.534.
JAYLE (MF) HERON (M) METAY (S) CREPY (O) : Sem. Hop. 1950. 32. 4. 25.
JAYLE (MF) BAULIEU (EE) DESGREZ (P) WEINMAN (Z) DAVID ISSARTEL (R) et PINEAU (H) : Bull. Soc. Roy. Belge. Gyn. et Obst. 1959. 29.4.347.
JAYLE (MF) ROUSSANGE - F.VEYRIN : Gyn et Obst. 1959. Juin.
LELONG (M) VANDEL (S) BORNICHE (P) JAYLE (MF) : Ann. Endoc. 1951. *12*. 5. 922.
MAC KORMAK : Am. J. Obst. Gyn. 1946. *51*. 722.
MARRIAN (GF) : Biochem. J. 1930. *24*. 435.
MAYER (M) LEVASSEUR (Ch) : Ann. Endoc. 1951. *12*. 4. 532.
Sem. Hop. Paris. 1951. *37*. 46. 1984.
MALPAS : J. Obst. Gynec. Brit. Emp. 1938. *45*. 932.
MARIVALE (WHH) : Brit. Med. J. 1948. *1*. 685.
PEARLMAN (WH) PINCUS (G) : Med. Proc. 1942. *1*. 66.
PEARLMAN (WH) PEARLMAN (MRJ) BAKOFF (AE) : Med. Proc. 1952.
PEARLMAN (WH) : 2ème congrès international biochimie. Paris. 1952.
PIAUX (G) : Thèse Médec. Paris. 1951.
PIAUX (G) ROBEY (M) SIMMONNET (H) : Gyn et Obst. 1952. 52. *5*. 453.
PIGEAUD (H) : Revue Franc. Gynec. 1949. 44. 8.
PIGEAUD (H) BURTHIAULT (R) BETHOUT : Bull. Assoc. Gyn. Obst. 1949. *1*. 515.516.
PIGEAUD (H) BURTHIAULT (R) : Gyn. Obst. 1952. 5. 44. 55.
PIGEAUD (H) BETHOUX - BURTHIAULT (R) : Gyn et obst. 1959.
PINCUS et PEARLMAN (WH) : Vitamines and hormones. 1943. 1. XVII.me Congrès 329.
PLANTUREUX (G) : Thèse doctorat médecine. Paris. 1953.
PLORTZ (EJ) DAVIS (ME) : Acta endocr. 1956. 21. 3. 259. 267.
PORTES (L) ROBEY (M) : Soc. Gyn. 3. 6. 1950.
POTTER (EL) : Pathology of the foetus and the new born. (The year book publishers inc. Chicago). 1952.
REDDY (O) JENKISS (D) THORN (GO) : Métabolism 1952. 1. 511.
ROBEY (M) : Contribution à l'étude du Prégnandiol. Jouve Edit. 1941.
ROUSSANGE : Thèse Médecine. Paris. 1957.
SCHOLLER (R) HERON (M) JAYLE (MF) : Biol. Med. (Sem.Hop.) 1956. *32*. 4. 26.
SIMMONNET - PIAUX - ROBEY : (Colloque sur fonction lutéale) 1954.Paris.Masson.
SEGUY (J) ROBEY et PIAUX : Gyn et Obst. 1950. *49*. 474.
SEGUY et VIMEUX : Ann. Endoc. 1951. 42. 2. 186.
Sem. Hop. Paris. 1951. *27*. *57*. 2424.
1952 *28*. *87*. 3537.
SMITH (GV) et SMITH (OW) : Ann. J. Obst. 1940. *39*. 405.
SMITH (GV) BARKER (C) : J. Clin. Endoc. 1952. 2. *12*. 151.
SMITH (GV) et SMITH (OW) : Obst. Gyn. N.Y. 1954. *4*. 129.
SOMMERVILLE (IF) GOUGH (N) MARRIAN (JF) : J. Endoc. 1948. *5*. 247.
SOMMERVILLE - MARRIAN - CLAYTON (B) : J. Endoc. 1949. *6*.
SWYER (GIM) - DALLEY - Brit. Med. J. 1953. 1. 1073.
TARPIN : Tendances actuelles en gynécologie et obstétrique. Edit. George et Cie. Génève. 1955.
THORN (NB) BERMAN (RA) MAC LACHLAN (ER) WOLF (JK) : J. Clin. Endoc. 1941. *1*. 668.
THORN (GW) JENKIS (D) LAIDLAW (JC) : Recent progress in hormone research. 1953. *8*. 171.

THOYER ROZAT : Gynec et Obstet. 1952. *51*. 2. 147.
Bull . Medec. Gynec. Obstet. 1954. *6*. 11 95. 201.
TREVOUX (R) : La fonction lutéale. Masson. Paris. 1954.
VENNING (EH) BROWNE (JSL) : Proc. Soc. Biol. 1936. *34*. 792.
Am. Soc. Physiol. 1937. *119*. 417.
VENNING (EH) HENRY (GS) BROWNE : Canad. Med. Assoc. J. 1936. *36*. 83.
VERMELIN (NH) RIBON (M) SCHEFFER (J) : Bull. Feder. Gyn. Obst. 1954. 317.
VOK AER : Encyclopédie médico-chirurgicale. Tome Obstet. 5075. B 10.
Thérapeutique hormonale en gynecol. et obst. Masson. Paris. 1954.
WATEVILLE (Hde) BORTH (R) GSELL (M) : J. Clin. Endoc. 1948. *8*. 982.
Gynec. et obst. 1950. *49*. 155.
Schw. Med. Wscher. 1954. 84. 875.
WERRA (de) : Progrès en Obstétrique et Gynécologie (Bâle) 1959.
YANOW (M) SOULE (SD) MEYERHARDT (MN) : Am. j. Obst. Gyn. Mai 1950. 1160.